

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Januar 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/007958 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/498**,
A61P 29/00, C07D 241/50, 241/38, 405/12, 409/12,
401/12, 401/06, 403/12, 413/12, 413/14, 513/04

Bettina [DE/DE]; Weiherstrasse 6, 40219 Düsseldorf (DE). HAHN, Michael [DE/DE]; Tönnesbrucher Feld 28, 40764 Langenfeld (DE). KALLUS, Christopher [DE/DE]; Constantinstrasse 94, 50679 Köln (DE). KRÜGER, Joachim [DE/DE]; Golzheimer Platz 4, 40474 Düsseldorf (DE). MEIER, Heinrich [DE/DE]; Claudiusweg 3, 42115 Wuppertal (DE). REIBERMÜLLER, Elke [DE/DE]; Selmaweg 59, 42117 Wuppertal (DE). TELAN, Leila [US/DE]; Rabenweg 42, 42115 Wuppertal (DE). WITTKA-NOPPER, Reilinde [DE/DE]; Kirchstrasse 28, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE). KROLL, Mathias [DE/DE]; Klarastrasse 9, 45130 Essen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07416

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. Juli 2002 (04.07.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 34 721.9 17. Juli 2001 (17.07.2001) DE

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

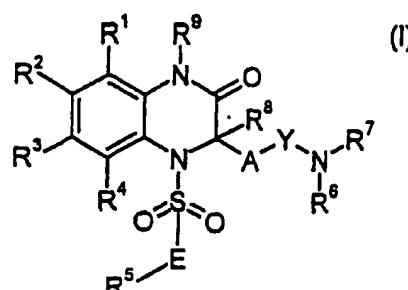
(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **BEYREUTHER,**

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

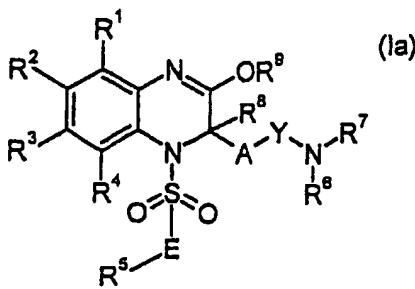
(54) Title: TETRAHYDROQUINOXALINES ACTING AS BRADYKININ ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung: TETRAHYDROCHINOXALINE ALS BRADYKININANTAGONISTEN



(57) Abstract: The invention relates to novel tetrahydroquinoxalines of structure I/la, to a method for producing the same and to the use thereof for the treatment and/or prophylaxis of diseases, in particular for the treatment and/or prophylaxis of painful conditions. The compounds have an affinity to the bradykinin-1 receptor.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Tetrahydrochinoxaline der Struktur I/la und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerzzuständen. Die Verbindungen besitzen Affinität zum Bradykinin-1 Rezeptor.



WO 03/007958 A1



(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Erklärung gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Annehmers, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

TETRAHYDROCHINOXALINE ALS BRADYKININANTAGONISTEN

Die Erfindung betrifft neue Tetrahydrochinoxaline und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, 5 insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerzzuständen.

Kinine sind Peptide, welche aufgrund von Verletzungen, Entzündungen, Asthma sowie bei anaphylaktischem und endotoxischen Schock in Plasma (Bradykinin) und peripherem Gewebe (Kallidin) gebildet werden. Zusätzlich zu der wichtigen Rolle, 10 die Kinine in der Herzkreislaufhomöostase oder der Kontraktion und Relaxation der glatten Muskulatur (Bhoola al. *Pharmacol. Rev.* 1992, 44, 1-80) spielen, führen sie vor allem zu Schmerz, Entzündung und Hyperalgesie. Indem sie ihrerseits die Produktion von anderen Schmerzmediatoren wie Prostaglandinen, Tachykininen und Interleukinen fördern, kommt es zu einer weiteren Potenzierung der Schmerzantwort.

15 Kinine wirken über zwei Gq/11-Protein gekoppelte 7 Transmembran-Rezeptor-Subtypen: während der Bradykinin 2-Rezeptor (B2-R) von Bradykinin und Kallidin aktiviert wird, sind deren Hauptfragmente des-Arg9-Bradykinin und des-Arg10-Kallidin die bevorzugten Agonisten für den Bradykinin 1-Rezeptor (B1-R). 20 Rezeptoraktivierung führt zum Einen zur Stimulierung der Phospholipase C und somit zur Freisetzung von intrazellulären Calciumionen und zum Anderen zur Aktivierung der Phospholipase A2, die über die Proteinkinase C Ionenkanäle öffnet und damit die Depolarisation und Erregung der Zelle bewirkt (Textbook of Pain, 4. Aufl.; Wall und Melzack, Hrsg.; Edinburgh, 1999, S.61-62).

25 Der B1-R ist im Gegensatz zum B2-R unter physiologischen Bedingungen herunterreguliert, und wird durch Stimulierung von krankheitsbedingten Mediatoren, z.B. Interleukinen, in Zellen exprimiert und hochreguliert. Er trägt daher vor allem zur chronischen Phase der inflammatorischen Antwort sowie zur Aufrechterhaltung von 30 persistierender Hyperalgesie bei. Zudem ist der B1-R an der zentralen Sensitivierung (Pesquero et al. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2000, 97, 8140-8145) und an der

- 2 -

Modulation der spinalen Plastizität beteiligt (Wotherspoon, G. und J. Winter *Neurosci. Lett.* **2000**, 294, 175-178).

5 B1-R-Antagonisten sind daher sinnvoll einzusetzen zur Behandlung von Patienten mit inflammatoryischen Schmerzen, neuropathischen Schmerzen und Rückenschmerzen (lower back pain), Schmerzen assoziiert mit Osteoarthritis sowie Schmerzen assoziiert mit einer anderen Ätiologie.

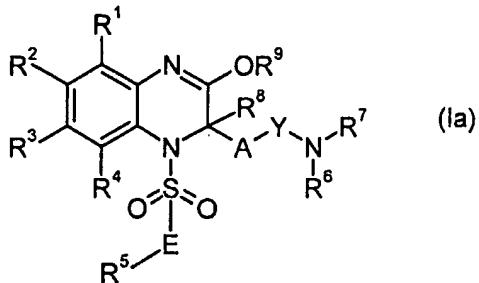
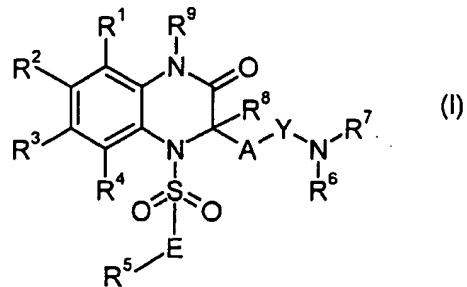
10 Des weiteren sind B1-R-Antagonisten geeignet für die Behandlung von Asthma, diabetischer Vaskulopathie, Rhinitis, Septischem Schock, Atherosclerose, Multipler Sklerose oder rheumatischer Arthritis.

15 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl]-N-phenylacetamid ohne Angabe einer technischen Wirkung ist aus *CAPLUS 1973*, 136227 bekannt.
In EP-A-0 509 398 und WO 00/00478 werden Tetrahydrochinoxaline als HIV-Reverse Transkriptase Inhibitoren zur Behandlung von Viruserkrankungen beschrieben.

20 Die DE-A-43 41 663 offenbart Tetrahydrochinoxaline als Endothelin Rezeptor Antagonisten zur Behandlung von u.a. Migräne.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia),

- 3 -



in welchen

A für (C₁-C₆)-Alkandiyl steht,

5

E für eine Bindung oder (C₁-C₆)-Alkandiyl steht,

Y für CO oder SO₂ steht,

10 R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl 15 oder Carboxy stehen,

20 R⁵ für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht, wobei gegebenenfalls Aryl und Heteroaryl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio,

- 4 -

Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino-carbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl oder 1,4-Dioxa-butan-1,4-diyl substituiert sind,

5

worin gegebenenfalls Phenoxy, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits gleich oder verschieden mit Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Halogen substituiert sind,

10

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl, 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl stehen, oder

15

für gegebenenfalls mit Halogen oder einem Rest ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl und 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkyl stehen,

20

wobei gegebenenfalls Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl und Carbocyclyl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl oder 1,4-Dioxa-butan-1,4-diyl substituiert sind,

25

oder

30

oder

- 5 -

R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom einen über Stickstoff gebundenen, 4- bis 12-gliedrigen Heterocycl-Rest bilden, der gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl und Phenyl substituiert ist,

10 wobei gegebenenfalls Alkyl, Cycloalkyl und Phenyl ihrerseits gleich oder verschieden durch ein bis drei Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₆)-Alkylthio substituiert sind, worin Phenyl seinerseits gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen oder Methyl substituiert ist,

15 R⁸ für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Fluor substituiertes (C₁-C₃)-Alkyl steht,

R⁹ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

20 und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl]-N-phenylacetamid.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese 30 Mischungen der Enantiomere und Diastereomere lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

- 6 -

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

5 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Säureadditionssalze der Verbindungen mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, 10 Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoësäure.

Als Salze können aber auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. 15 Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

20 Hydrate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind stöchiometrische Zusammensetzungen der Verbindungen oder seinen Salzen mit Wasser.

25 Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind stöchiometrische Zusammensetzungen der Verbindungen oder seinen Salzen mit Lösungsmittel.

(C₁-C₆)-Acyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl, Isobutylcarbonyl, Pentylcarbonyl und Hexylcarbonyl. Besonders 30 bevorzugt sind Acetyl und Ethylcarbonyl.

- 7 -

(C₁-C₆)-Acyloxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen der über ein Sauerstoffatom gebunden ist. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Acetoxy, Ethylcarbonyloxy, Propylcarbonyloxy, Isopropylcarbonyloxy, Butylcarbonyloxy, 5 Isobutylcarbonyloxy, Pentylcarbonyloxy und Hexylcarbonyloxy. Besonders bevorzugt sind Acetoxy und Ethylcarbonyloxy.

(C₁-C₆)-Acylamino steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen der über ein 10 Stickstoffatom gebunden ist. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Acetyl-amino, Ethylcarbonylamino, Propylcarbonylamino, Isopropylcarbonylamino, Butyl-carbonylamino, Isobutylcarbonylamino, Pentylcarbonylamino und Hexylcarbonyl-amino. Besonders bevorzugt sind Acetyl-amino und Ethylcarbonylamino.

15 (C₁-C₆)-Alkandiyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkandiylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bei-spielsweise und vorzugsweise seien genannt Methylen, Ethylen, Ethan-1,1-diyl, Propylen, Propan-1,2-diyl, Propan-2,2-diyl. Bevorzugt ist Methylen.

20 (C₁-C₆)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexaoxy.

25 (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.Butoxycarbonyl.

30 (C₁-C₁₀)-, (C₁-C₆)- und (C₁-C₃)-Alkyl stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10, 1 bis 6 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist im Fall von (C₁-C₁₀)- Alkyl ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlen-

- 8 -

stoffatomen, im Fall von (C₁-C₆)- Alkyl ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, im Fall von (C₁-C₃)- Alkyl Methyl. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit
5 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

(C₁-C₆)-Alkylthio steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthiorest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthiorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.
10

Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 6, bevorzugt
15 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, Cyclopropylamino, t-Butylamino, n-Pentylamino, Cyclopentylamino und n-Hexylamino.

Di-(C₁-C₆)-Alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit
20 zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Methyl-N-cyclopropylamino, N-Isopropyl-N-n-propyl-amino, N-t-Butyl-N-methylamino, N-Ethyl-N-n-pentylamino
25 und N-n-Hexyl-N-methylamino.

Mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und die über eine Carbonylgruppe
30 gebunden ist. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, Cyclopropyl-

- 9 -

aminocarbonyl, t-Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, Cyclopentylaminocarbonyl und n-Hexylaminocarbonyl.

5 Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-substituenten, die jeweils 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen und die über eine Carbonylgruppe gebunden ist. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: N,N-Dimethylaminocarbonyl, N,N-Diethylaminocarbonyl, N-Ethyl-N-methylaminocarbonyl, N-Methyl-N-n-propylaminocarbonyl, N-Methyl-N-cyclopropylaminocarbonyl, N-Isopropyl-N-n-propyl-aminocarbonyl, N-t-Butyl-N-methylaminocarbonyl, N-Ethyl-N-n-pentylaminocarbonyl und N-n-Hexyl-N-methylaminocarbonyl.

10

15 (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

(C₆-C₁₀)-Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

20 Halogen steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

25 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen mono- oder polycyclischen, carbocyclischen Rest mit 3 bis 12 Ringatomen. 3- Bis 10-gliedriges, insbesondere 3- bis 8-gliedriges Carbocyclyl sind bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Carbocyclyl ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Carbocyclyl. Die Carbocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Carbocyclyl-Reste sind bevorzugt. Ebenso bevorzugt sind (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, ganz besonders (C₄-C₇)-Cycloalkyl. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl,

30

- 10 -

Cyclohexyl, Cycloheptyl, Norborn-1-yl, Norborn-2-yl, Norborn-7-yl, Norborn-2-en-7-yl, Cyclooctyl, Cubyl, Cyclononyl, Cyclodecyl, Decalinyl, Adamant-1-yl, Adamant-2-yl.

5 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt:
10 Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

15 4- bis 12-gliedriges und 5- bis 7-gliedriges Heterocycl stehen im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 4 bis 12 bzw. 5 bis 7 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 2 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. 5- bis 7-gliedriges Heterocycl ist bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Heterocycl ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Heterocycl. Als Heteroatome sind O, N und S bevorzugt. Die Heterocycl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocycl-Reste sind bevorzugt. Die Heterocycl-Reste können über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom gebunden sein. Besonders bevorzugt sind 5- bis 7-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Tetrahydrofuran-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.
20
25

30 Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt.

- 11 -

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia),

in welchen

5

A, E, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ die obengenannte Bedeutung haben,

und wobei R⁶ und R⁷ nicht gleichzeitig Wasserstoff sind,

10 und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl]-N-phenylacetamid.

15 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia),

in welchen

A für Methylen steht, und

20

E, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ die obengenannte Bedeutung haben,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

25

mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl]-N-phenylacetamid.

Ebenso besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia),

30

in welcher

- 12 -

Y für CO steht, und

E, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ die obengenannte Bedeutung haben,

5 und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl]-N-phenylacetamid.

10 Ebenso besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia),

in welchen

15 R⁵ für Phenyl steht, das gegebenenfalls gleich oder verschieden durch ein bis drei Reste ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Chlor, Trifluormethyl, Trifluor-methoxy substituiert ist,

E für eine Bindung steht, und

20 A, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ die obengenannte Bedeutung haben,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

25 mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl]-N-phenylacetamid.

Ebenso besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia),

30 in welchen

- 13 -

A für (C₁-C₆)-Alkandiyl steht,

E für eine Bindung oder (C₁-C₆)-Alkandiyl steht,

5 Y für CO steht,

R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, 10 Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl oder Carboxy stehen,

R⁵ für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht, wobei gegebenenfalls Aryl und Heteroaryl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, 15 Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 20 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl oder 1,4-Dioxa-butan-1,4-diyl substituiert sind,

worin gegebenenfalls Phenoxy, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits gleich oder verschieden mit Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Halogen substituiert sind,

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl, 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl stehen, oder

- 14 -

für gegebenenfalls mit Halogen oder einem Rest ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl und 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkyl stehen,

5

wobei gegebenenfalls Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl und Carbocyclyl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkylothio, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl oder 1,4-Dioxa-butan-1,4-diyl substituiert sind,

10

15 oder

R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom einen über Stickstoff gebundenen, 4- bis 12-gliedrigen Heterocyclyl-Rest bilden, der gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl und Phenyl substituiert ist,

20

25 wobei gegebenenfalls Alkyl, Cycloalkyl und Phenyl ihrerseits gleich oder verschieden durch ein bis drei Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₆)-Alkylothio substituiert sind, worin Phenyl seinerseits gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen oder Methyl substituiert ist,

30

- 15 -

R⁸ für Wasserstoff steht,

R⁹ für Wasserstoff steht,

5

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl]-N-phenylacetamid.

10

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia),

in welchen

15 A für Methylen oder Ethylen steht,

E für eine Bindung, Methylen oder Ethylen steht,

Y für CO steht,

20

R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Carbamoyl oder Carboxy stehen,

25

R⁵ für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht, wobei gegebenenfalls Aryl und Heteroaryl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Phenoxy, Dimethylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl und Butan-1,4-diyi substituiert sind,

30

- 16 -

wobei Phenoxy, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl gegebenenfalls mit Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Halogen substituiert sind,

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und und

5 für Wasserstoff, Phenyl, 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl, 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl stehen, wobei R⁶ und R⁷ nicht gleichzeitig Wasserstoff sind, oder

10 für gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl und 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkyl stehen,

15 wobei gegebenenfalls Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl und Carbocyclyl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alcoxycarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl und Butan-1,4-diyI substituiert sind,

20 oder

25 R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom einen über Stickstoff gebundenen, 4- bis 12-gliedrigen Heterocyclyl-Rest bilden, der gegebenenfalls gleich oder verschieden durch ein bis drei Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alcoxycarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl und Phenyl substituiert ist,

30 wobei Alkyl, Cycloalkyl und Phenyl ihrerseits gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sind,

- 17 -

R⁸ für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Fluor substituiertes (C₁-C₃)-Alkyl steht,

5 R⁹ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,
und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,
mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl]-N-phenylacetamid.

10 Ebenso ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia),

15 in welchen

A für Methylen oder Ethylen steht,

E für eine Bindung, Methylen oder Ethylen steht,

20 Y für CO steht,

R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Carbamoyl oder Carboxy stehen,

25 R⁵ für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht, wobei gegebenenfalls Aryl und Heteroaryl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Phenoxy, Dimethylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl und Butan-1,4-diyil substituiert sind,

30

wobei Phenoxy, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl gegebenenfalls mit Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Halogen substituiert sind,

5 R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff, Phenyl, 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl, 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl stehen, wobei R⁶ und R⁷ nicht gleichzeitig Wasserstoff sind, oder

10 für gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl und 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkyl stehen,

15 wobei gegebenenfalls Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl und Carbocyclyl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl und Butan-1,4-diyi substituiert sind,

20 oder

R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom einen über Stickstoff gebundenen, 4- bis 12-gliedrigen Heterocyclyl-Rest bilden, der gegebenenfalls gleich oder 25 verschieden durch ein bis drei Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, Carbamoyl, Carboxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl und Phenyl substituiert ist,

- 19 -

wobei Alkyl, Cycloalkyl und Phenyl ihrerseits gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Phenyl, (C_1 - C_6)-Alkyl und (C_1 - C_6)-Alkoxy substituiert sind,

5 R⁸ für Wasserstoff steht,

R⁹ für Wasserstoff steht,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

10

mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxa-linyl]-N-phenylacetamid.

Ebenso ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und
15 (Ia),

in welchen

A für Methylen steht,

20

E für eine Bindung steht,

Y für CO steht.

25 R^1, R^2, R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Methyl oder Halogen stehen.

R^5 für Phenyl steht, das gegebenenfalls gleich oder verschieden durch ein bis drei Reste ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Halogen, p-Chlorphenoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist.

- 20 -

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Phenyl oder 5- bis 8-gliedriges Carbocyclyl stehen, wobei R⁶ und R⁷ nicht gleichzeitig Wasserstoff sind,

5

oder

für gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenyl, 5- bis 8-gliedriges Carbocyclyl und 5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl stehen,

10

wobei gegebenenfalls Phenyl, Heterocyclyl und Carbocyclyl gleich oder verschieden durch ein bis drei Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl und Butan-1,4-diyI substituiert sind, und

15

R⁸ für Wasserstoff steht,

20

R⁹ für Wasserstoff steht,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

25 mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl]-N-phenylacetamid.

Ebenso ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia),

30

in welchen

- 21 -

A für Methylen steht,

E für eine Bindung steht,

5 Y für CO steht,

R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Halogen stehen,

10 R⁵ für Phenyl steht, das gegebenenfalls gleich oder verschieden durch ein bis drei Reste ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Isopropyl, Halogen, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist,

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und

15 für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl oder 5- bis 8-gliedriges Carbocycl stehende, wobei R⁶ und R⁷ nicht gleichzeitig Wasserstoff sind und wobei gegebenenfalls Carbocycl und Phenyl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methyl und

20 Methoxy substituiert ist,

R⁸ für Wasserstoff steht,

R⁹ für Wasserstoff steht,

25 und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl]-N-phenylacetamid.

30

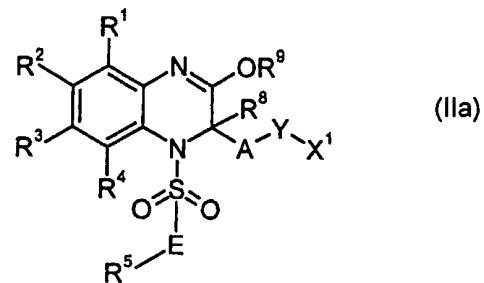
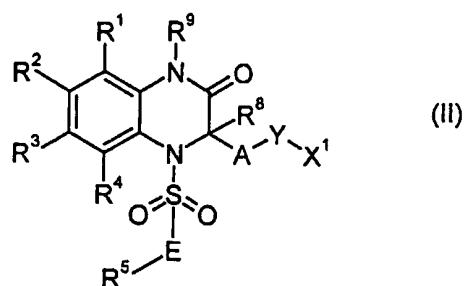
- 22 -

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formeln (I) und (Ia).

Bei Verfahren

5

[A] setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (II) oder (IIa),



in welchen

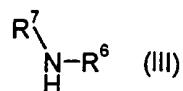
10

A , E , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und

X^1 für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, oder Hydroxy steht,

15

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



- 23 -

oder deren Salzen, z.B. Hydrochlorid- oder Hydrobromid-Salzen,

in welcher

5

R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

im Falle, dass X^1 für Halogen steht,

10 in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0 °C bis 50 °C bei Normaldruck, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. (Ia) um.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether oder Diethylenglycoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Pyridin oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, bevorzugt sind Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid.

25 Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Amide wie Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Triethylamin.

Im Falle, dass X^1 für Hydroxy steht,

30

setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (II) oder (IIa),

in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von üblichen Kondensationsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck, zu Verbindungen der allgemeinen
5 Formel (I) bzw. (Ia) um.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether,
10 Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether oder Diethylenglycoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfaktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder
15 Methylenchlorid.

Übliche Kondensationsmittel sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-methyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoro-borat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenztriazol
25 (HOEt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen.
30

- 25 -

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4- Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

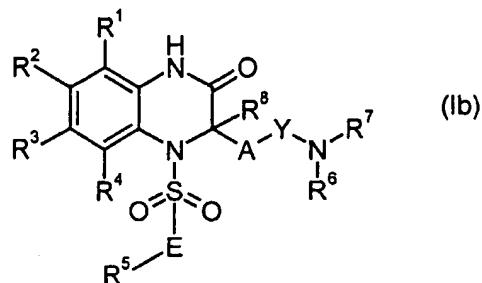
Besonders bevorzugt ist die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxybenztriazol (HOBr), sowie die Kombination von N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) und 1-Hydroxybenztriazol (HOBr) und die Kombination von O-(7-Azabenztriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU) und Diisopropylethylamin.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (IIa) ist weiter unten beschrieben: (II-1) bzw. (IIa-1) für Y = CO, (II-2) bzw. (IIa-2) für Y = SO₂.

20 Bei Verfahren

[B] setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib),



25 in welcher

- 26 -

A, E, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV),

5 X²—R¹⁰ (IV)

in welcher

R¹⁰ für (C₁-C₆)-Alkyl steht, und

10 X² für Halogen, bevorzugt Brom oder Iod, steht,

in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, gegebenenfalls in Gegenwart von Kaliumiodid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. (Ia) um.

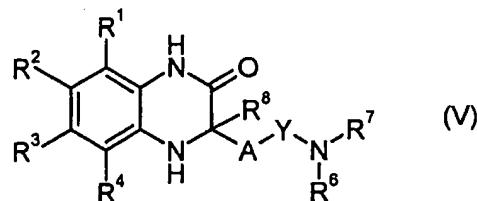
15 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, oder andere Lösemittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon oder Acetonitril, bevorzugt Tetrahydrofuran und Methylenechlorid.

20 Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder andere Basen wie Natriumhydrid, Kaliumhexadimethyldisilazid, Lithiumhexadimethyldisilazid oder DBU, bevorzugt Kaliumhexadimethyldisilazid oder Natriumhydrid.

25 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Bei Verfahren

[C] setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (V),

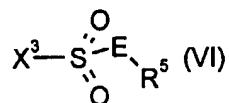


5

in welcher

A, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

10 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI),



in welcher

15 E und R⁵ die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und

X³ für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht,

20 in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib) um.

25 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol oder Toluol, oder andere Lösemittel wie Aceton, Dimethylformamid, 2-Butanon,

- 28 -

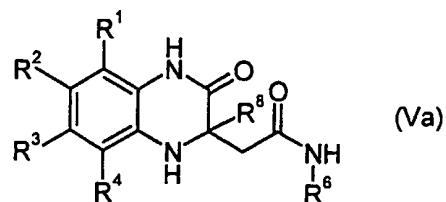
Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Pyridin, Acetonitril, Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder
5 Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kalium-ethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin, Diisopropylethylamin oder Pyridin, bevorzugt sind Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Pyridin.

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) können in Analogie zum weiter unten angegebenen Syntheseverfahren für die Verbindungen der allgemeinen Formel (X)
15 aus den entsprechenden Edukten hergestellt werden.

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (Va),



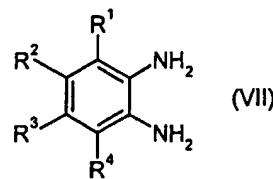
20 in welcher

R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 und R^8 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (VII),

25

- 29 -

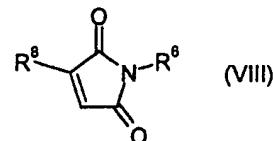


in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

5

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII),



in welcher

10

R^6 und R^8 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck, um.

15

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Gemische der genannten Lösungsmittel, gegebenenfalls mit Wasser, bevorzugt ist ein Gemisch aus Ethanol und Wasser.

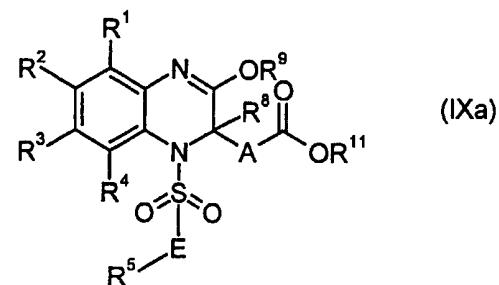
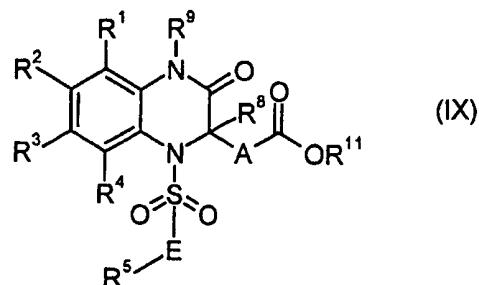
20

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VII) und (VIII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren (vgl. für (VIII): J. Romanenko, et al., Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Trans.) 9, 1973, 244).

25

- 30 -

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II-1) oder (IIa-1) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) bzw. (IXa),



5 in welchen

A, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸ und R⁹ die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und

R¹¹ für (C₁-C₆)-Alkyl, bevorzugt Methyl und Ethyl, steht,

10

mit Basen, in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 60°C bei Normaldruck, um.

15

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, bevorzugt Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid.

20

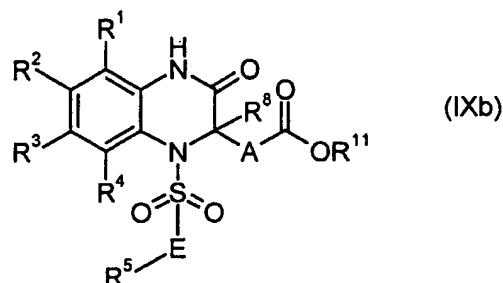
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxy-

- 31 -

ethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethyl-ether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Gemische der genannten Lösemittel, gegebenenfalls mit Wasser, bevorzugt Tetrahydrofuran und/oder Methanol oder ein Gemisch aus Wasser und
5 Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Dioxan.

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) oder (IXa), wenn R⁹ = R¹⁰ ist, setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (IXb),

10



in welcher

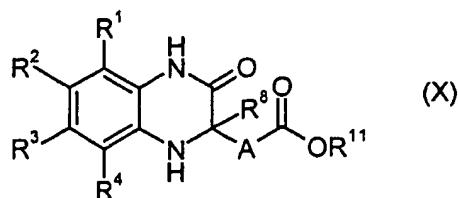
15

A, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸ und R¹¹ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) unter denen in Verfahren [B] beschriebenen Reaktionsbedingungen um.

20

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IXb), setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (X),



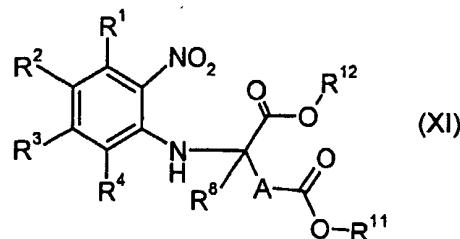
in welcher

- 32 -

A, R¹, R², R³, R⁴, R⁸ und R¹¹ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

5 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) unter denen in Verfahren [C] be- schriebenen Reaktionsbedingungen um.

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (X), setzt man Verbin- dungen der allgemeinen Formel (XI),



10

in welcher

A, R¹, R², R³, R⁴, R⁸ und R¹¹ die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und

15 R¹² für (C₁-C₆)-Alkyl, bevorzugt Methyl und Ethyl, steht,

unter mit einem Reduktionsmittel in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck bis 3 bar, um (vgl. R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Verlagsgesellschaft, 1989, S. 411-415).

Reduktionsmittel sind beispielsweise Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff, Zinndichlorid oder Titantrichlorid, bevorzugt ist Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff oder Zinndichlorid.

25

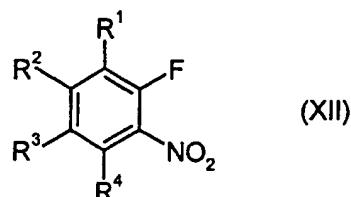
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether oder

- 33 -

Diethylenglycoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylool, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, als
5 Lösungsmittel sind bevorzugt Methanol, Ethanol, iso-Propanol oder im Falle von Zinndichlorid in Ethanol, Methanol oder Dimethylformamid.

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XI), setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (XII),

10

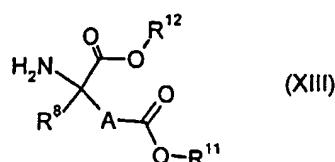


in welcher

R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

15

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII),



in welcher

20

A, R⁸, R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

oder deren Salzen, z.B. Hydrochlorid- oder Hydrobromid-Salzen,

- 34 -

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck, um.

5 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol oder Erdölfaktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, als Lösungsmittel ist bevorzugt Dimethylsulfoxid.

10

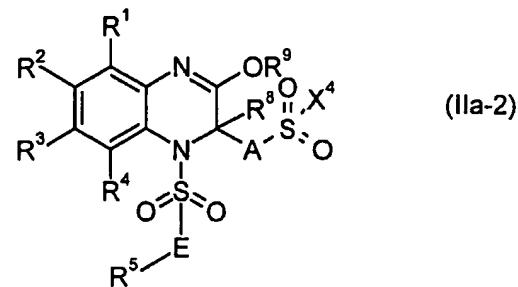
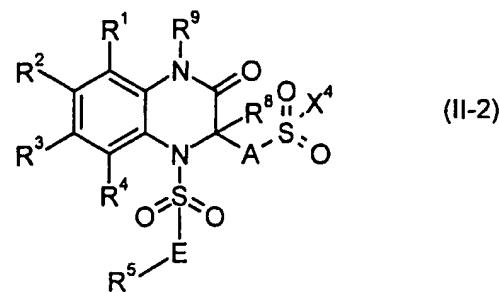
Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder

15 Diisopropylethylamin, bevorzugt Diisopropylethylamin oder Triethylamin.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XII) und (XIII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren [vgl. zu (VIII): Drysdale et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 133-138.4; Aitken et al. *Synthesis* 1997, 787-791; Larsson et al. *Acta Chem. Scand.* 1994, 48, 517-525, Trost et al. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 532].

- 35 -

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II-2) oder (IIa-2),



in welchen

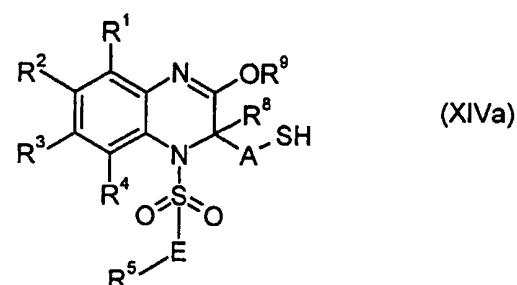
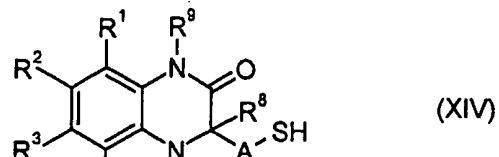
5

A, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸ und R⁹ die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und

X⁴ für Halogen, bevorzugt Chlor, steht,

- 36 -

setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV) bzw. (XIVa),



in welchen

5 A, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸ und R⁹ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

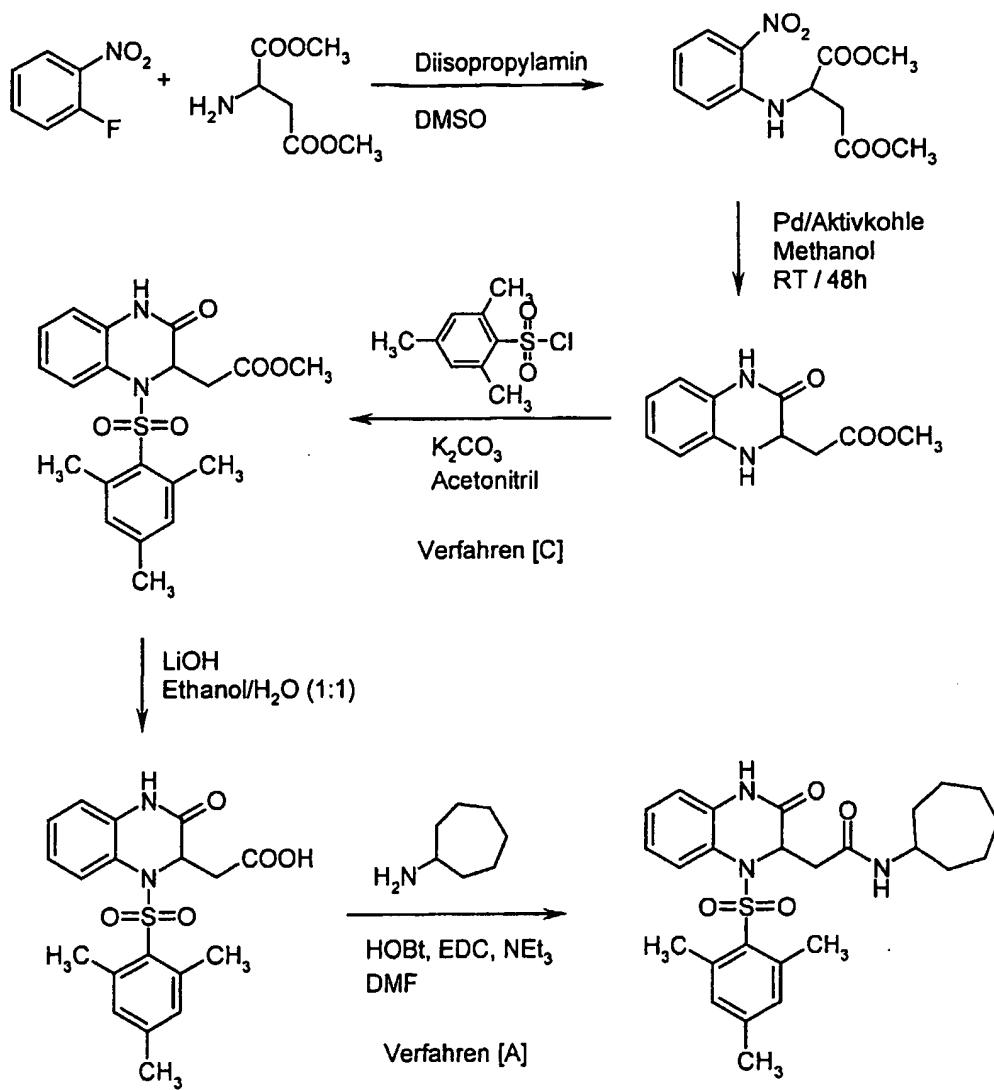
mit Kaliumnitrat und Sulfurylchlorid in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck, um.

10

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether oder Diethylenglycoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, als Lösungsmittel ist bevorzugt Acetonitril.

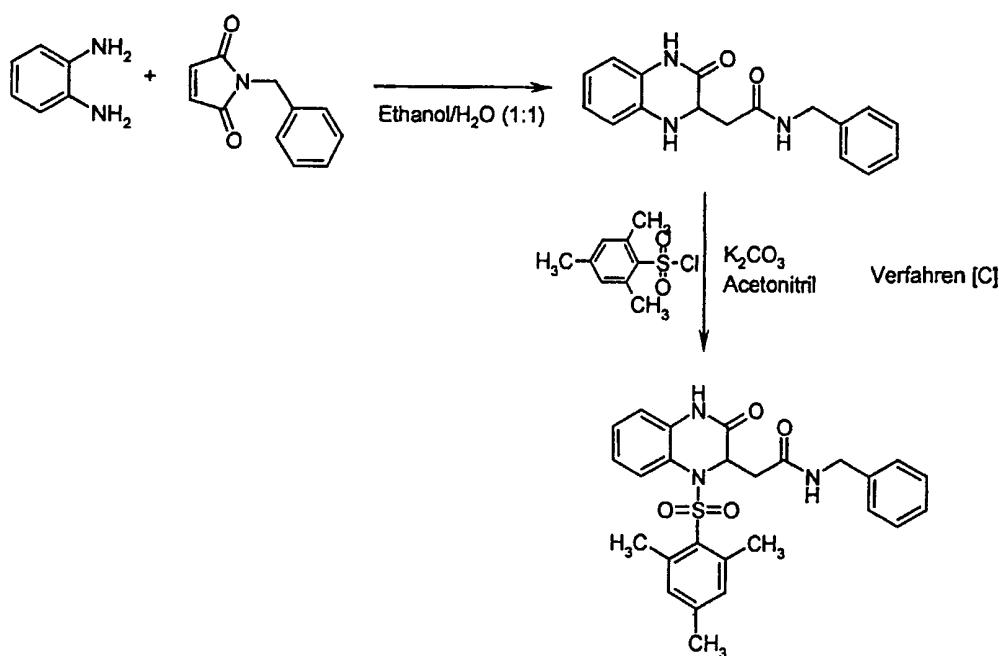
- 37 -

Schema 1:



- 38 -

Schema 2:



Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eignen sich zur Verwendung als Medikamente zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken antagonistisch am B1-Rezeptor.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden zur Prophylaxe und Behandlung von akuten und/oder chronischen Schmerzen (für eine Klassifizierung siehe "Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms", 2. Aufl., Meskey und Begduk, Hrsg.; IASP-Press, Seattle, 1994), insbesondere zur Behand-

15

lung von Krebs-induzierten Schmerzen und chronischen neuropathischen Schmerzen, wie zum Beispiel, bei diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie, peripheren Nervenbeschädigungen, zentralem Schmerz (beispielsweise als Folge von cerebraler Ischämie) und trigeminaler Neuralgie, und anderen 5 chronischen Schmerzen, wie zum Beispiel Lumbago, Rückenschmerz (low back pain), inflammatorischen oder rheumatischen Schmerzen. Daneben eignen sich diese Substanzen auch zur Therapie von primär akuten Schmerzen jeglicher Genese und von daraus resultierenden sekundären Schmerzzuständen, sowie zur Therapie chronifizierter, ehemals akuter Schmerzzustände.

10

Des weiteren sind Bradykinin 1-Antagonisten geeignet für die Behandlung von Asthma, diabetische Vaskulopathie, Rhinitis, septischem Schock, Atherosklerose, Multiple Sklerose oder rheumatischer Arthritis.

15

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann mit folgenden biologischen Assays gezeigt werden:

1. Funktioneller *in vitro*-Assay

20

Agonisten wie des-Arg9-BK und des-Arg10-Kallidin aktivieren den B1 Rezeptor und führen über die Stimulierung der Phospholipase C zur Freisetzung von Kalziumionen aus intrazellulären Speichern. Antagonisten blockieren die Aktivierung des Rezeptors durch den Agonisten und damit auch die agonistenabhängige Stimulation der Phospholipase C und die dadurch ausgelöste intrazelluläre Kalziumfreisetzung.

25

Ein funktioneller *in vitro*-Assay kann mit stabilen Zelllinien, z.B. CHO oder HEK 293, die den humanen B1 Rezeptor rekombinant exprimieren, durchgeführt werden. Dabei wird die Aktivierung des Rezeptors durch den Agonisten indirekt über die dadurch ausgelöste intrazelluläre Kalziumfreisetzung gemessen (in Mikrotiterplatten mit 96, 384 und 1536 Vertiefungen / Platte). Die Wirkung der getesteten Substanzen kann als IC₅₀-Wert angegeben werden.

- 40 -

In diesem Assay haben die Beispiele 170 und 177 IC₅₀-Werte von 25nM bzw. 17nM.

2. Bindung an CHO-BK1 Membranen

5

Die Bindung von Liganden an den B1-Rezeptor aus CHO-B1-transfizierten Zellmembranen wird nach der Methode von Levesque et al. (*Immunopharmacol.* 1995, 29, 141-147) durchgeführt. Inkubationspuffer (Tris-HCl-Puffer pH 7.4 + 1mM Phenanthroline, 0.14g/l Bacitracin), markierter Radioliganden [³H]-desArg10-Kallidin (0.5nM), DMSO oder Testsubstanz werden zusammenpipettiert, anschließend werden 250 µg Protein hinzugegeben, die Mischung gut vermischt und 90 min bei RT inkubiert. Nach Ablauf der Inkubationszeit wird die Reaktion durch Zugabe von eiskaltem Tris-HCl-Puffer in jedes Röhrchen gestoppt. Nach Abfiltrieren über Whatman GF/B-Filter (in 0.6% Polyetylenimine) wird mit 2x 3ml Tris-HCl-Puffer nachgewaschen. Die Filter werden in Minivials überführt, die Radioaktivität wird in einem Flüssigszintillationszähler bestimmt. Die Wirkung der getesteten Substanzen kann als K_i- oder IC₅₀-Wert angegeben werden.

10
15

20

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Schmerzzuständen, insbesondere neuropathischen Schmerzzuständen, kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

3. Modell für akuten inflammatorischen Schmerz (Carrageein-Modell) in Ratten

25

Dieses Modell folgt der Beschreibung von Winter et al. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1962, 111, 544-547).

30

Ratten wird subplantar in die rechte Hinterpfote eine Suspension von Carrageein injiziert (0,35 mg je Pfote in 0,10 ml physiologischer Kochsalzlösung). Zwei Stunden

später werden die Ratten nacheinander thermisch an der nicht-entzündeten wie auch an der entzündeten Hinterpfote stimuliert.

Der Apparat zur thermischen Stimulation (Ugo Basile, Ref.: 7371) besteht aus 6 individuellen, auf einer erhöhten Glasplatte plazierten Plexiglas-Boxen (17x11x13 cm). Eine Ratte wird für 30 min zur Habituation in die Box gesetzt. Dann wird eine bewegliche Infrarotquelle (Setting 20) unter der nicht-entzündeten und der entzündeten Hinterpfote fokussiert und die Latenzzeiten bis zum Fortziehen der Pfote automatisch aufgezeichnet. Das Wegziehen der Pfote unterbricht die reflektierte Strahlung und schaltet damit automatisch Zählwerk und Lichtquelle ab. Zur Vermeidung von Gewebeschäden wird der Test nach 45 s beendet, auch wenn keine Pfotenwegziehreaktion registriert wird.

Mindestens 12 Ratten werden je Gruppe untersucht: Männliche Wistar (Han) Ratten, 180- 220 g. Der Test wird blind durchgeführt

Die Daten-Analyse erfolgt durch Vergleich der behandelten Gruppen mit den entsprechenden Kontrollen mittels des nicht-gepaarten Student's Test.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmasse vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung

von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfs-lösungsmittel verwendet werden können.

5 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder paren-teral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays erfolgen, oder topisch über die Haut.

10 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 25 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, bei oraler Anwendung etwa 0,01 bis 25 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,5 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

15 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzu-weichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikations-weges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze 20 überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Abkürzungen:

abs.	absolut
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonyl
AIBN	α, α' -Azobis(isobutyronitril)
Aloc	Allyloxycarbonyl
aq.	wäßrig
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Bn	Benzyl
Boc	tert.-Butoxycarbonyl
Bom	Benzyloxymethyl
BOP	Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-Hexafluorophosphat
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
CAN	Cerammoniumnitrat
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CDI	N,N'-Carbonyldiimidazol
CH	Cyclohexan
Cp	Cyclopentadienyl
CSA	10-Camphersulfonsäure
Dabco	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DAST	Diethylaminoschweif trifluorid
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)

DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester
d.e.	Diastereomerenüberschuß
dest.	destilliert
DHP	3,4-Dihydro-2H-pyran
DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIEA	N,N-Diisopropylethylamin
DMA	N,N-Dimethylacetamid
DMAP	4-N,N-Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMPU	N,N'-Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNPH	2,4-Dinitrophenylhydrazin
DPPA	Diphenylphosphorylazid
EDC	N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid x HCl
e.e.	Enantiomerenüberschuß
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
eq	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
fl.	flüssig
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
Fp.	Schmelzpunkt
Fr.	Fraktion
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt

HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat
HBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan
HMPA o. HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HOEt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
HOSu	N-Hydroxysuccinimid
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
Im	Imidazol-1-yl
IR	Infrarotspektroskopie
konz.	konzentriert
Kp.	Siedepunkt
krist.	kristallin / kristallisiert
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium-N,N-diisopropylamid
LiHMDS	Lithium-N,N-bistrimethylsilylamid
Lit.	Literatur(stelle)
Lsg.	Lösung
m	meta
mCPBA	meta-Chlorperbenzoësäure
Me	Methyl
MEK	Methylethylketon
MEM	Methoxyethoxymethyl
MG	Molekulargewicht
MOM	Methoxymethyl
MPLC	Mitteldruckflüssigchromatographie
Ms	Methansulfonyl (Mesyl)
MS	Massenspektroskopie

MTBE	Methyl-tert.butylether
NBS	N-Bromsuccinimid
NCS	N-Chlorsuccinimid
Nd.	Niederschlag
NIS	N-Iodsuccinimid
NMM	N-Methylmorpholin
NMO	N-Methylmorpholin-N-oxid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
o	ortho
p	para
p.A.	pro analysi
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
Pfp	Pentafluorphenyl
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
PMB	p-Methoxybenzyl
PNB	p-Nitrobenzyl
PPA	Polyphosphorsäure
PPTS	Pyridinium-p-toluolsulfonat
Pr	Propyl
PS	Polystyrol (-Harz)
py	Pyridin
PyBOP	Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-Hexafluorophosphat
RF	Rückfluß
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RP	reverse phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl

subl.	sublimiert
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDMS	tert.-Butyldimethylsilyl
TBDPS	tert.-Butyldiphenylsilyl
TBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-Tetrafluoroborat
TEA	Triethylamin
techn.	technisch
Teoc	2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoracetanhydrid
TfOH	Trifluormethansulfonsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
TIPS	Triisopropylsilyl
titr.	titriert
TMEDA	N, N, N', N'-Tetramethylethylendiamin
TMOF	Trimethylorthoformiat
TMS	Trimethylsilyl
TPP	Triphenylphosphin
TPPO	Triphenylphosphinoxid
Trt	Trityl
Ts	p-Toluolsulfonyl (Tosyl)
TsOH	p-Toluolsulfonsäure
v/v	Volumen-zu-Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
verd.	verdünnnt
vgl.	vergleiche
Vol.	Volumen

- 48 -

w/w	Gewicht-zu-Gewicht-Verhältnis (einer Lösung)
wäßr.	wäßrig
Z	Benzyloxycarbonyl
Zers.	Zersetzung

Die LC-MS-Daten wurden nach folgenden Methoden ermittelt:

Methode A

5

Gerätetyp HPLC: HP 1100

UV-Detektor DAD: 208-400 nm

Säule: Symmetry C 18; 50 mm x 2,1 mm; 3,5 µm

Ionisierung: ESI positiv/negativ

10 Ofentemperatur: 40°C

Lösungsmittel A: CH₃CN + 0,1 % Ameisensäure

Lösungsmittel B: H₂O + 0,1 % Ameisensäure

Gradient:

Zeit	A: %	B: %	Fluss
0,00	10,0	90,0	0,50
4,00	90,0	10,0	0,50
6,00	90,0	10,0	0,50
6,10	10,0	90,0	1,00
7,50	10,0	90,0	0,50

15

Methode B

Säule: Symmetry C 18; 2,1 mm x 150 mm; 5 µm

Ionisierung: ESI positiv/negativ

20 Ofentemperatur: 70°C

Lösungsmittel B: 0,3 g HCl (30 %)/1 l Wasser

- 49 -

Gradient: A/B 2/98 bis 95/5 innerhalb 2,5 min

Fluss: 0,9 ml/min bis 1,2 ml/min innerhalb 2 min

Methode C

5

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion;

Säule: Kromasil RP-18, 60mm x 2mm, 3,5 μ m;

Eluent: A=5ml HClO4/l H₂O, B=ACN;

Gradient: 0 min 2 %B, 0,5 min 2 %B, 4,5 min 90 %B, 6,5 min 90 %B;

10 Fluss: 0,75 ml/min; Temp.:30°C; Detektion UV 210 nm

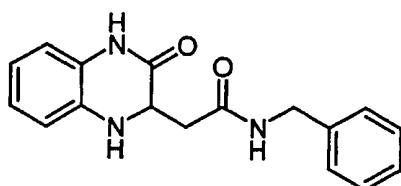
- 50 -

Ausgangsverbindungen

Beispiel I

2-(3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl)essigsäurephenylmethylamid

5



Eine Suspension von 5.00 g (46.2 mmol) 1,2-Phenyldiamin und 8.66 g (46.2 mmol) N-(Phenylmethyl)-maleimid werden in 500 ml Ethanol/Wasser 1:1 zum Sieden erhitzt. Nach 4 Stunden bei Rückfluss lässt man abkühlen und trennt den entstandenen Niederschlag ab. Der Filterkuchen wird mit Ethanol/Wasser 1:1 gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält so 6.64 g (49%) der Zielverbindung als einen gelblichen Feststoff. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand in Isopropanol verrieben. Man erhält so weitere 1.37 g (10%) als blaßgelben Feststoff.

15

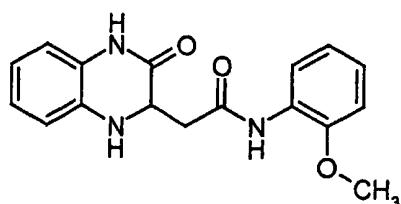
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.43 (dd, 1 H), 2.71 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.16-4.42 (m, 2H), 5.90 (s, br, 1H), 6.54-6.85 (m, 4H), 7.17-7.39 (m, 5H), 8.45 (t, 1H), 10.28 (s, br, 1H).

MS (ESI): m/z = 296 [M+H]⁺

20

Beispiel II

2-(3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl)essigsäure-(2-methoxyphenyl)-amid



- 51 -

Diese Verbindung wird analog zur Vorschrift des Beispiels I erhalten aus 1.00 g (9.25 mmol) 1,2-Phenyldiamin und 1.88 g (9.25 mmol) N-(2-Methoxyphenyl)-maleinimid nach 3.5 Stunden Rückfluss und Verreiben des erhaltenen Niederschlags mit Isopropanol.

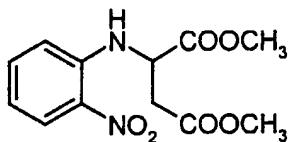
Ausbeute: 1.76 g (61%) als blassgelber Feststoff

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.52-2.98 (ABX-System, AB-Teil, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.21 (dd, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.55-7.10 (m, 7H), 8.06 (d, 1H), 9.43 (s, 1H), 10.33 (s, 1H).
MS (DCI, NH₃): m/z = 329 [M+NH₄]⁺, 312 [M+H]⁺

Beispiel III

N-(2-Nitrophenyl)asparaginsäuredimethylester

15



Eine Lösung von 53.6 g (380 mmol) 1-Fluor-2-nitrobenzol, 25.0 g (127 mmol) DL-Asparaginsäuredimethylester und 49.1 g (380 mmol) N,N-Diisopropylethylamin in 20 150 ml DMSO wird in einer Argonatmosphäre über Nacht bei 60°C gerührt. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und das Gemisch mit je 300 ml Wasser und Ethylacetat versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 300 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am 25 Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird über eine Flash-Säule gereinigt (Laufmittel: Toluol). Man erhält 21.8 g (61%) der Ziel-verbindung.

HPLC: Kromasil C18 60x2 mm; Eluent: Wasser + 5% HClO₄ / Acetonitril, T = 30°C, Fluss = 0.75 ml / min, R_t = 4.3 min.

- 52 -

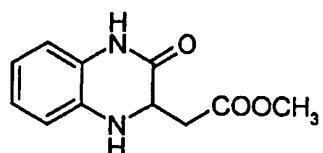
MS (DCI, NH₃): m/z = 300 [M+NH₄]⁺, 283 [M+H]⁺, 582.4 [2M+NH₄]⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.99 (d, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.70 (m, 1H), 6.76 (dt, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.48 (dt, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.52 (d, breit, 1H).

5

Beispiel IV

(3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl)-essigsäuremethylester



10

Eine Lösung von 22.0 g (77.9 mmol) N-(2-Nitrophenyl)asparaginsäuredimethylester (Beispiel III) und katalytischen Mengen Palladium auf Aktivkohle (10%-ig) in 200 ml Methanol wird 48 h bei Raumtemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Es wird über Kieselgur abgesaugt und mit Methanol nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und man erhält 16.0 g (93%) des gewünschten Produkts.

15

HPLC: Kromasil C18 60x2 mm; Eluent: Wasser + 5% HClO₄ / Acetonitril, T = 30°C, Fluss = 0.75 ml / min, R_t = 3.4 min.

20

MS (DCI, NH₃): m/z = 238.2 [M+NH₄]⁺, 221.2 [M+H]⁺

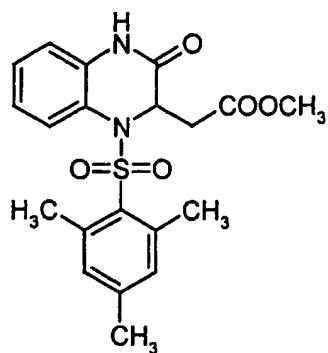
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.72 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.34 (dt, 1H), 4.73 (s, breit, 1H), 6.79-6.82 (m, 3H), 6.91 (m, 1H), 8.21 (s, breit, 1H).

25

Beispiel V

2-[1-(Mesylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl]essigsäuremethylester

- 53 -



Eine Lösung von 4.00 g (18.2 mmol) 2-(3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny)-essigsäuremethylester (Beispiel IV), 19.9 g (90.8 mmol) 1,3,5-Trimethylbenzolsulfonsäurechlorid und 12.5 g (90.8 mmol) Kaliumcarbonat in 100 ml Acetonitril wird 16 h bei 60°C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand wird in 50 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird über eine Flash-Säule gereinigt (Laufmittel: Toluol/Ethylacetat 9:1) und man erhält 4.55 g (62%) der Titelverbindung.

HPLC: Kromasil C18 60x2 mm; Eluent: Wasser + 5% HClO₄ / Acetonitril, T = 30°C, Fluss = 0.75 ml / min, R_t = 4.4 min.

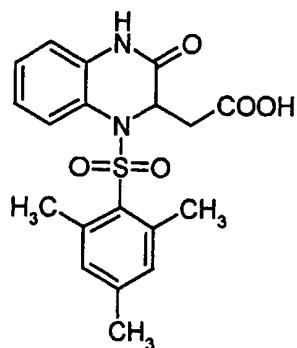
MS (DCI, NH₃): m/z = 420.1 [M+NH₄]⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.28 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.50 (s, 6H), 2.55 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 4.94 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.93 (s, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 8.25 (s, breit, 1H).

- 54 -

Beispiel VI

2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl]essigsäure



5

Eine Lösung von 4.50 g (11.1 mmol) 2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl]essigsäuremethylester (Beispiel V) in einer Lösung von 160 ml Wasser/Ethanol (1:1) wird mit 803 mg (33.5 mmol) Lithiumhydroxid versetzt und 4 h bei RT gerührt. Der größte Teil des Ethanols wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand wird mit 100 ml Ethylacetat versetzt und mit 1 molarer wässriger Salzsäure auf pH 2 gestellt. Die wässrige Phase wird sechsmal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es werden 3.05 g (70%) der Titelverbindung erhalten.

10

HPLC: Kromasil C18 60x2 mm; Eluent: Wasser + 5% HClO₄ / Acetonitril, T = 30°C, Fluss = 0.75 ml / min, R_t = 4.0 min.

MS (ESI): m/z = 389.2 [M+H]⁺

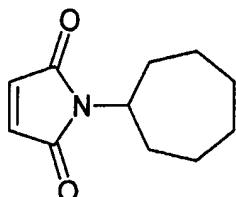
15

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.11 (dd, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.41 (m, 1H), 4.68 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.27 (dt, 1H).

- 55 -

Beispiel VII

1-Cycloheptyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione



5

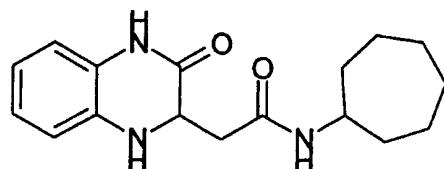
10 g (102 mmol) Maleinsäureanhydrid werden in 600 ml Toluol bei Raumtemperatur gelöst und anschließend langsam mit 11,54 g (102 mmol) Cycloheptylamin, gelöst in 100 ml Toluol, versetzt. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Danach wird zu der Reaktionslösung 22,97 g (102 mmol) Zinkbromid zugegeben auf 80°C erhitzt und innerhalb 30 min werden 32,27 ml (153 mmol) Hexamethyldisilazan (in 100 ml Toluol) zugetropft. Folgend wird die Lösung auf 100°C erhitzt und über Nacht nachgerührt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird die Lösung auf 200 ml 0,5-N-HCl gegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit 200 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magenesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird über eine Flash-Säule gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat). Man erhält 18,78 g (94%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

20 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.28-1.81 (m, 10H), 1.88-2.01 (m, 2H), 3.84-4.03 (m, 1H), 6.96 (s, 2H).
 LC-MS: R_t = 9.20;
 MS (EI): m/z = 193 [M⁺].

- 56 -

Beispiel VIII

N-Cycloheptyl-2-(oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl)essigsäure



5

Eine Suspension von 6.72 g (62.1 mmol) 1,2-Phenyldiamin und 12 g (62.1 mmol) 1-Cycloheptyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione werden in 200 ml Ethanol/Wasser 1:1 zum Sieden erhitzt. Nach 12 Stunden bei Rückfluss lässt man abkühlen und trennt den entstandenen Niederschlag ab. Der Filterkuchen wird mit Ethanol/Wasser 1:1 gewaschen und im Vakuum getrocknet.

10

Man erhält so 16 g (85%) der Zielverbindung als einen gelblichen Feststoff.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.27-1.88 (m, 12H), 2.31 (dd, 1 H), 2.59 (dd, 1H), 3.68-3.82 (m, 1H), 4.01-4.11 (m, 1H), 5.79 (s, br, 1H), 6.55-6.68 (m, 1H), 6.69-6.78 (m, 3H), 7.82 (d, 1H), 10.22 (s, br, 1H).

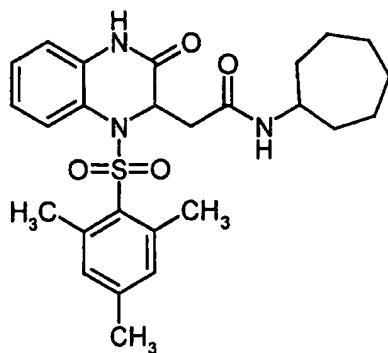
MS (ESI): m/z = 302 [M+H] $^+$.

- 57 -

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

5 2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl]essigsäure-
cycloheptylamid



10 Eine Lösung von 1.00 g (2.57 mmol) 2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetra-
hydro-2-chinoxalinyl]essigsäure (Beispiel VI), 291 mg (2.57 mmol) Cycloheptyl-
amin, 383 mg (2.83 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 567 mg (2.96 mmol) EDC
und 521 mg (5.15 mmol) Triethylamin in 10 ml DMF wird über Nacht bei Raum-
temperatur gerührt. Das Gemisch wird in 100 ml Ethylacetat aufgenommen und
dreimal mit je 30 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird zweimal mit
gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und
das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird über
eine Flash-Säule gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:2). Man erhält
15 550 mg (44%) der Titelverbindung.

20 HPLC: Kromasil C18 60x2 mm; Eluent: Wasser + 5% HClO₄ / Acetonitril, T =
30°C, Fluss = 0.75 ml / min, R_t = 4.7 min.
MS (DCI, NH₃): m/z = 484.2 [M+H]⁺

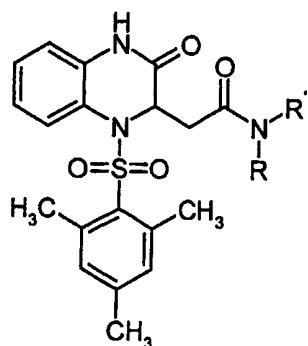
- 58 -

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.34-1.69 (m, 10 H), 1.89 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.32 (dd, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.50 (dd, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.95 (dd, 1H), 5.92 (d, breit, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.90 (s, 2H), 7.05 (dt, 1H), 7.22 (dt, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.59 (s, breit, 1H).

5

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 2-[1-(Mesylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl]essigsäureamiden ausgehend von aliphatischen Aminen und der Verbindung des Beispiels VI:

10



Eine Lösung von 0.07 mmol des aliphatischen primären oder sekundären Amins,
 40.4 mg (0.10 mmol) 2-[1-(Mesylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl]essigsäure (Beispiel VI), 15.8 mg (0.121 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol
 15 und 200 mg PS-Carbodiimid (Beladung 0.94 mmol/g; Fa. Argonaut) in 3 ml Dichlormethan wird über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wird mit 200 mg PS-Trisamin (Beladung 3.85 mmol/g; Fa. Argonaut) versetzt und 6 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wird über eine Kieselgel-Kartusche (3 g) filtriert und mit einem Gemisch von Dichlormethan/Methanol 95:5 nachgewaschen. Die Mutterlauge wird mit 0.5 ml einer ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und 30 min bei RT geschüttelt. Es wird über eine Extrelut/Kieselgel-Kartusche (je 1 g) filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Man erhält die jeweiligen Produkte,
 20 die mit LC/MS analysiert werden (Eluent: Lösung A = Acetonitril, Lösung B =

- 59 -

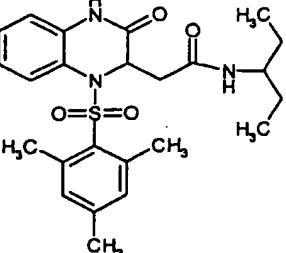
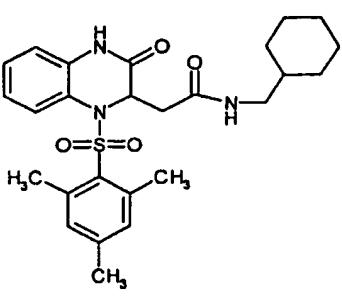
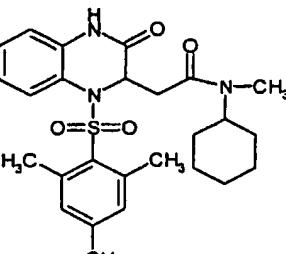
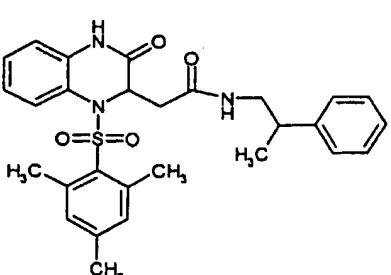
Wasser + 0.6 g HCl (30%) / 1 Wasser, Gradient: A/B 10:90 bis A/B 90:10 innerhalb
4 min; Fluss 0.6 ml/min; T = 50°C; Säule: Kromasil RP-18, 2.1 x 150 mm).

Entsprechend dieser Vorschrift werden die in Tabelle 1 und 2 aufgeführten Beispiele
5 2 – 106 erhalten. Die optisch aktiven Verbindungen der Tabelle 2 werden ausgehend
von L-Asparaginsäuredimethylester hergestellt:

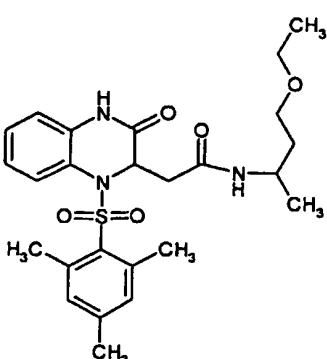
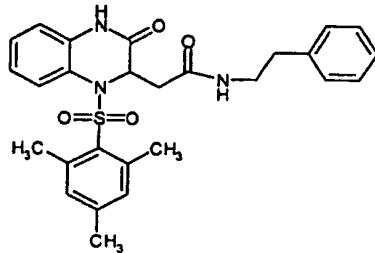
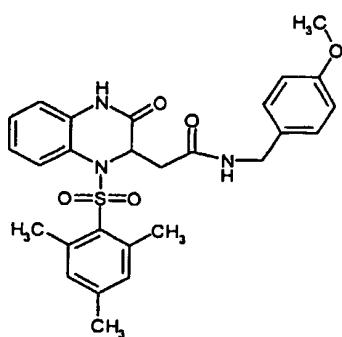
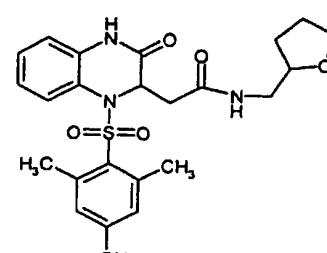
- 60 -

Tabelle 1:

Bsp. Nr.	Struktur	Ausbeute	LC-MS	LC/MS- Methode
2		99%	Rt = 4.48 min ; MS (ESIpos): 484 [M+H] ⁺	A
3		70%	Rt = 4.49 min ; MS (ESIpos): 538 [M+H] ⁺	A
4		99%	Rt = 4.25 min ; MS (ESIpos): 470 [M+H] ⁺	A
5		76%	Rt = 4.53 min ; MS (ESIpos): 496 [M+H] ⁺	A

Bsp. Nr.	Struktur	Ausbeute	LC-MS	LC/MS- Methode
6		75%	Rt = 4.21 min ; MS (ESIpos): 458 [M+H] ⁺	A
7		65%	Rt = 4.49 min ; MS (ESIpos): 484 [M+H] ⁺	A
8		99%	Rt = 4.48 min ; MS (ESIpos): 484 [M+H] ⁺	A
9		88%	Rt = 4.37 min ; MS (ESIpos): 506 [M+H] ⁺	A

- 62 -

Bsp. Nr.	Struktur	Ausbeute	LC-MS	LC/MS- Methode
10		86%	Rt = 4.37 min ; MS (ESIpos): 506 [M+H] ⁺	A
11		91%	Rt = 4.22 min ; MS (ESIpos): 492 [M+H] ⁺	A
12		84%	Rt = 4.08 min ; MS (ESIpos): 508 [M+H] ⁺	A
13		97%	Rt = 3.67 min ; MS (ESIpos): 472 [M+H] ⁺	A

- 63 -

Bsp. Nr.	Struktur	Ausbeute	LC-MS	LC/MS- Methode
14		88%	Rt = 4.17 min ; MS (ESIpos): 496 [M+H] ⁺	A
15		70%	Rt = 4.34 min ; MS (ESIpos): 513 [M+H] ⁺	A
16		87%	Rt = 4.41 min ; MS (ESIpos): 506 [M+H] ⁺	A
17		94%	Rt = 4.25 min ; MS (ESIpos): 514 [M+H] ⁺	A

- 64 -

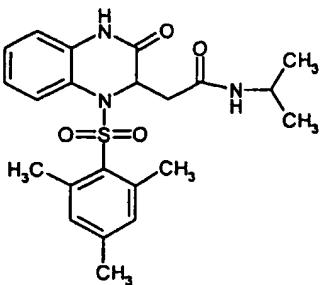
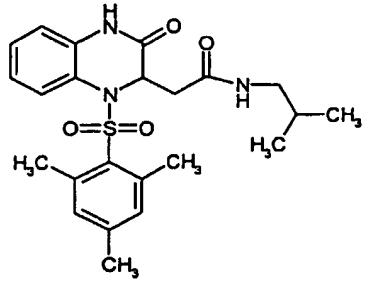
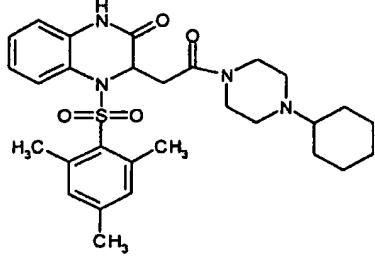
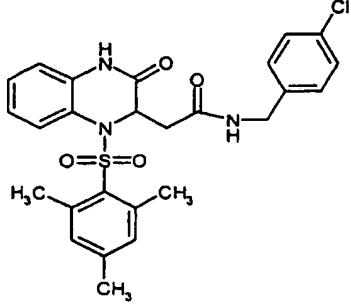
Bsp. Nr.	Struktur	Ausbeute	LC-MS	LC/MS- Methode
18		88%	Rt = 4.07 min ; MS (ESIpos): 456 [M+H] ⁺	A
19		97%	Rt = 4.34 min ; MS (ESIpos): 492 [M+H] ⁺	A
20		85%	Rt = 4.18 min ; MS (ESIpos): 496 [M+H] ⁺	A
21		88%	Rt = 4.03 min ; MS (ESIpos): 536 [M+H] ⁺	A

Bsp. Nr.	Struktur	Ausbeute	LC-MS	LC/MS- Methode
22		99%	Rt = 4.17 min ; MS (ESIpos): 496 [M+H] ⁺	A
23		99%	Rt = 4.35 min ; MS (ESIpos): 513 [M+H] ⁺	A
24		99%	Rt = 4.09 min ; MS (ESIpos): 482 [M+H] ⁺	A
25		96%	Rt = 4.57 min ; MS (ESIpos): 547 [M+H] ⁺	A

- 66 -

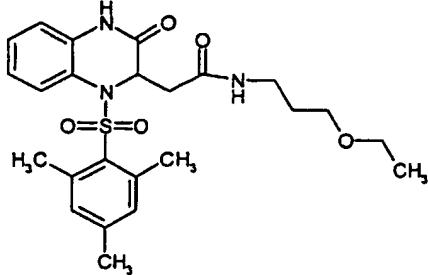
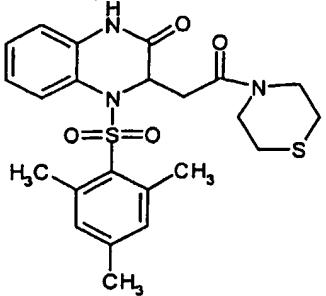
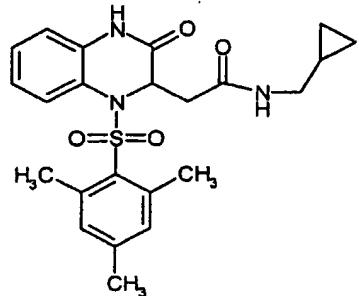
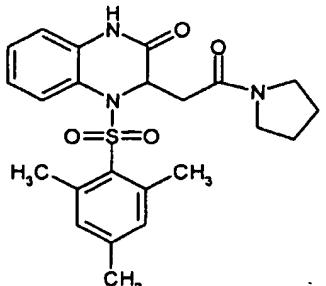
Bsp. Nr.	Struktur	Ausbeute	LC-MS	LC/MS- Methode
26		91%	Rt = 4.06 min ; MS (ESIpos): 484 [M+H] ⁺	A
27		59%	Rt = 3.84 min ; MS (ESIpos): 430 [M+H] ⁺	A
28		84%	Rt = 3.93 min ; MS (ESIpos): 442 [M+H] ⁺	A
29		76%	Rt = 3.93 min ; MS (ESIpos): 468 [M+H] ⁺	A

- 67 -

Bsp. Nr.	Struktur	Ausbeute	LC-MS	LC/MS- Methode
30		71%	Rt = 3.82 min ; MS (ESIpos): 430 [M+H] ⁺	A
31		99%	Rt = 4.05 min ; MS (ESIpos): 444 [M+H] ⁺	A
32		66%	Rt = 2.91 min ; MS (ESIpos): 539 [M+H] ⁺	A
33		85%	Rt = 4.37 min ; MS (ESIpos): 513 [M+H] ⁺	A

Bsp. Nr.	Struktur	Ausbeute	LC-MS	LC/MS- Methode
34		99%	Rt = 4.03 min ; MS (ESIpos): 522 [M+H] ⁺	A
35		91%	Rt = 4.31 min ; MS (ESIpos): 492 [M+H] ⁺	A
36		85%	Rt = 4.48 min ; MS (ESIpos): 546 [M+H] ⁺	A
37		99%	Rt = 4.55 min ; MS (ESIpos): 562 [M+H] ⁺	A

- 69 -

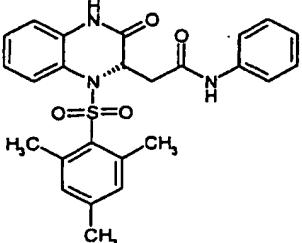
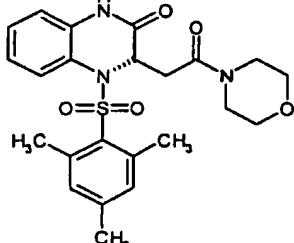
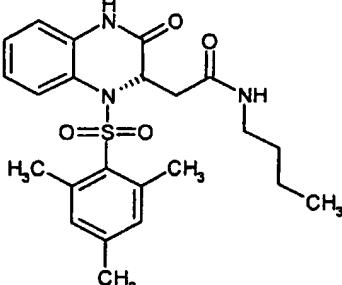
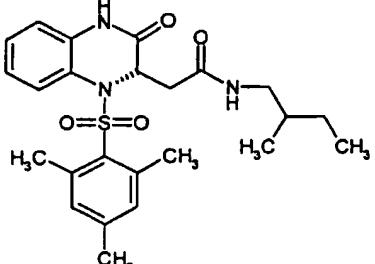
Bsp. Nr.	Struktur	Ausbeute	LC-MS	LC/MS- Methode
38		84%	Rt = 3.79 min ; MS (ESIpos): 474 [M+H] ⁺	A
39		99%	Rt = 4.00 min ; MS (ESIpos): 474 [M+H] ⁺	A
40		86%	Rt = 3.89 min ; MS (ESIpos): 442 [M+H] ⁺	A
41		99%	Rt = 3.76 min ; MS (ESIpos): 442 [M+H] ⁺	A

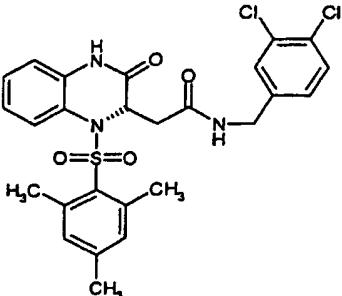
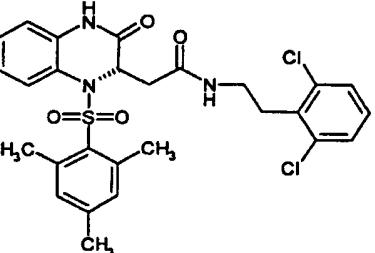
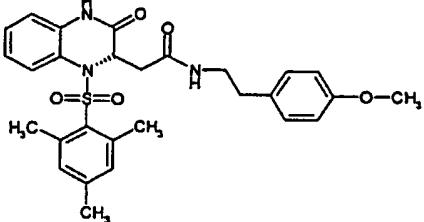
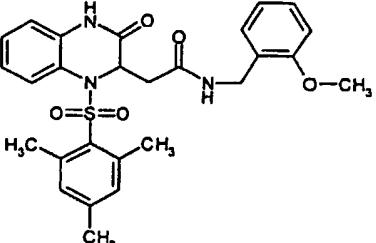
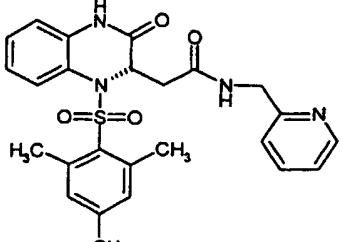
Bsp. Nr.	Struktur	Ausbeute	LC-MS	LC/MS- Methode
42		85%	Rt = 3.66 min ; MS (ESIpos): 428 [M+H] ⁺	A
43		74%	Rt = 4.51 min ; MS (ESIpos): 502 [M+H] ⁺	A
44		73%	Rt = 4.26 min ; MS (ESIpos): 476 [M+H] ⁺	A
45		86%	Rt = 2.82 min ; MS (ESIpos): 502 [M+H] ⁺	B

Bsp. Nr.	Struktur	Ausbeute	LC-MS	LC/MS- Methode
46		40%	Rt = 2.72 min ; MS (ESIpos): 488 [M+H] ⁺	B
47		92%	Rt = 2.83 min ; MS (ESIpos): 502 [M+H] ⁺	B
48		88%	Rt = 2.78 min ; MS (ESIpos): 502 [M+H] ⁺	B
49		85%	Rt = 2.79 min ; MS (ESIpos): 492 [M+H] ⁺	B

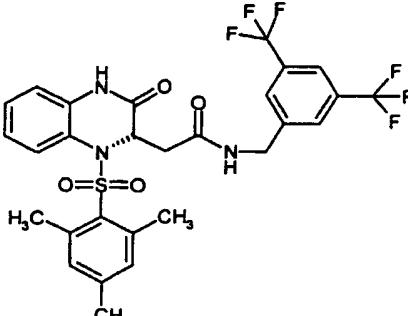
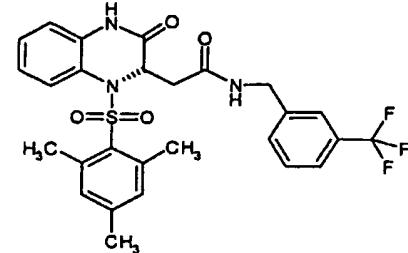
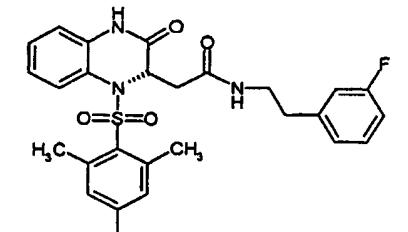
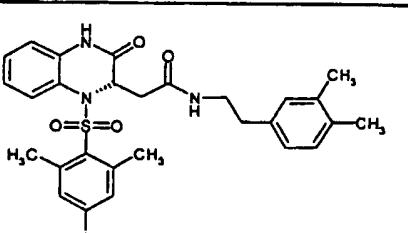
Bsp. Nr.	Struktur	Ausbeute	LC-MS	LC/MS- Methode
50		86%	Rt = 2.87 min ; MS (ESIpos): 518 [M+H]+	B
51		85%	Rt = 2.83 min ; MS (ESIpos): 504 [M+H]+	B
52		90%	Rt = 2.88 min ; MS (ESIpos): 518 [M+H]+	B

Tabelle 2

Bsp.-Nr.	Struktur	MS [M+H]	Rt [min]	Ausbeute	LC/MS- Methode
53		464	4,6	75%	A
54		458	4	82%	A
55		444	4,4	quantitativ	A
56		459	4,16	quantitativ	A

Bsp.-Nr.	Struktur	MS [M+H]	Rt [min]	Ausbeute	LC/MS- Methode
57		546	4,46	92%	A
58		560	4,49	93%	A
59		522	4,07	quantitativ	A
60		508	4,09	quantitativ	A
61		479	2,97	quantitativ	A

Bsp.-Nr.	Struktur	MS [M+H]	Rt [min]	Ausbeute	LC/MS- Methode
62		479	2,66	84%	A
63		446	3,47	quantitativ	A
64		510	4,23	82%	A
65		492	4,21	quantitativ	A

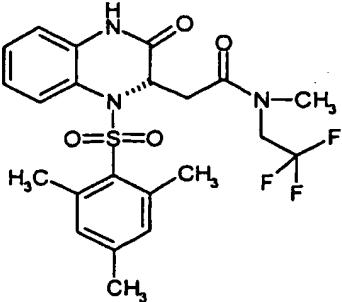
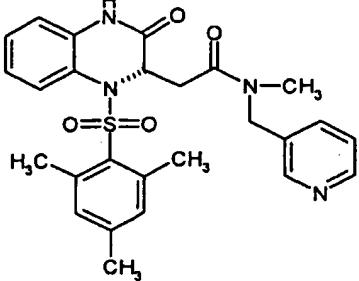
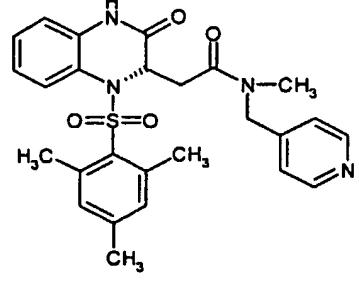
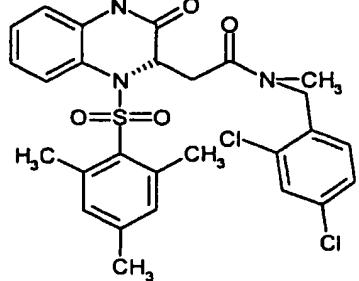
Bsp.-Nr.	Struktur	MS [M+H]	Rt [min]	Ausbeute	LC/MS- Methode
66		614	4,68	quantitativ	A
67		546	4,36	quantitativ	A
68		510	4,17	89%	A
69		520	4,47	quantitativ	A

Bsp.-Nr.	Struktur	MS [M+H]	Rt [min]	Ausbeute	LC/MS- Methode
70		501	2,67	quantitativ	A
71		499	2,76	64%	A
72		456	3,98	99%	A
73		471	2,63	60%	A

Bsp.-Nr.	Struktur	MS [M+H]	Rt [min]	Ausbeute	LC/MS- Methode
74		456	3,91	27%	A
75		558	4,59	71%	A
76		568	4,81	73%	A
77		602	4,96	86%	A

Bsp.-Nr.	Struktur	MS [M+H]	Rt [min]	Ausbeute	LC/MS- Methode
78		547	4,62	99%	A
79		569	4,46	88%	A
80		551	4,31	78%	A
81		563	4,15	78%	A
82		579	4,57	75%	A

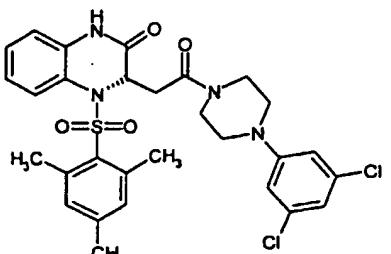
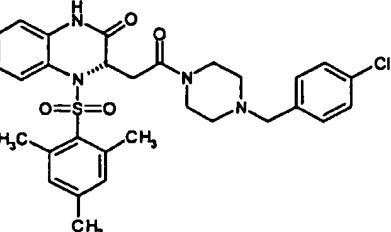
Bsp.-Nr.	Struktur	MS [M+H]	Rt [min]	Ausbeute	LC/MS- Methode
83		561	4,39	90%	A
84		547	4,27	79%	A
85		458	4,15	24%	A
86		566	4,02	71%	A
87		528	4	65%	A

Bsp.-Nr.	Struktur	MS [M+H]	Rt [min]	Ausbeute	LC/MS- Methode
88		484	4,1	37%	A
89		493	2,91	96%	A
90		493	2,8	70%	A
91		560	4,76	84%	A

Bsp.-Nr.	Struktur	MS [M+H]	Rt [min]	Ausbeute	LC/MS- Methode
92		522	4,18	96%	A
93		482	4,02	71%	A
94		515	2,71	78%	A
95		547	2,93	69%	A
96		486	3,87	69%	A

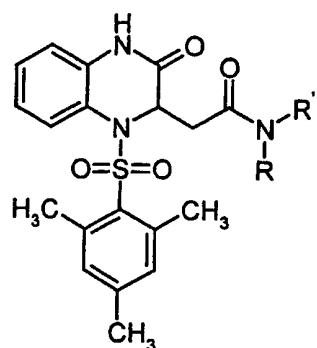
Bsp.-Nr.	Struktur	MS [M+H]	Rt [min]	Ausbeute	LC/MS- Methode
97		440	3,67	70%	A
98		460	3,67	44%	A
99		499	3,32	44%	A
100		470	4,2	46%	A

Bsp.-Nr.	Struktur	MS [M+H]	Rt [min]	Ausbeute	LC/MS- Methode
101		507	2,9	98%	A
102		561	4,82	82%	A
103		567	4,59	62%	A
104		563	4,25	67%	A

Bsp.-Nr.	Struktur	MS [M+H]	Rt [min]	Ausbeute	LC/MS- Methode
105		601	4,92	75%	A
106		581	3,12	99%	A

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 2-[1-(Mesylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyll]essigsäureamiden ausgehend von aromatischen Aminen und der Verbindung des Beispiels VI:

5

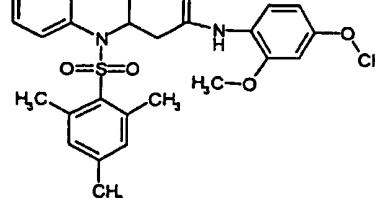
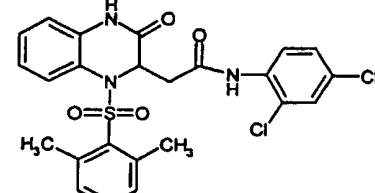
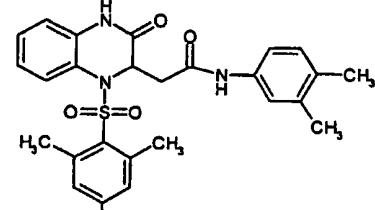
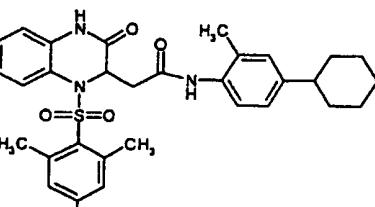
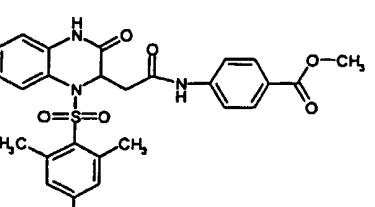


Eine Lösung von 0.08 mmol des aromatischen primären oder sekundären Amins,
 25.3 mg (0.07 mmol) 2-[1-(Mesylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyll]essigsäure (Beispiel VI), 29.7 mg (0.08 mmol) [O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-
 10 1,1,3,3-tetramethyluronium]-Hexafluorophosphat (HATU) und 16.8 mg (0.13 mmol)
 N,N-Diisopropylethylamin in 3 ml DMF wird über Nacht bei Raumtemperatur ge-
 schüttelt. Es wird filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird
 über ein Kieselgel-Kartusche filtriert und mit einem Lösungsmittelgemisch von
 15 Dichlormethan/Methanol 90:10 nachgewaschen. Es wird eingedampft und das
 Rohprodukt über eine préparative RP-HPLC gereinigt (Kromasil 100 C18, 5 µm;
 50 x 20 mm; Gradient: Acetonitril / Wasser 15:85 bis 90:10, Raumtemperatur).

Entsprechend dieser Vorschrift werden die in Tabelle 3 aufgeführten Beispiele 107 –
 20 131 erhalten:

Tabelle 3

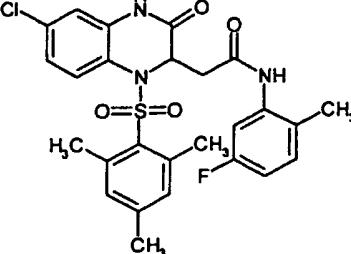
Bei-spiel	Struktur	Ausbeute	LC-MS
107		31%	Rt = 4.41 min; MS (ESIpos): 538 [M+H] ⁺
108		20%	Rt = 4.58 min; MS (ESIpos): 518 [M+H] ⁺
109		40%	Rt = 4.41 min; MS (ESIpos): 492 [M+H] ⁺
110		34%	Rt = 4.24 min; MS (ESIpos): 478 [M+H] ⁺

Beispiel	Struktur	Ausbeute	LC-MS
111		36%	Rt = 4.16 min; MS (ESIpos): 524 [M+H] ⁺
112		5%	Rt = 4.71 min; MS (ESIpos): 533 [M+H] ⁺
113		46%	Rt = 4.51 min; MS (ESIpos): 492 [M+H] ⁺
114		34%	Rt = 5.23 min; MS (ESIpos): 560 [M+H] ⁺
115		7%	Rt = 4.19 min; MS (ESIpos): 522 [M+H] ⁺

Bei-spiel	Struktur	Ausbeute	LC-MS
116		58%	Rt = 4.74 min; MS (ESIpos): 506 [M+H] ⁺
117		14%	Rt = 4.63 min; MS (ESIpos): 532 [M+H] ⁺
118		6%	Rt = 4.55 min; MS (ESIpos): 492 [M+H] ⁺
119		14%	Rt = 4.69 min; MS (ESIpos): 533 [M+H] ⁺
120		68%	Rt = 4.71 min; MS (ESIpos): 556 [M+H] ⁺

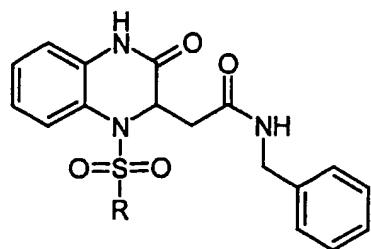
Bei-spiel	Struktur	Ausbeute	LC-MS
121		63%	Rt = 4.21 min; MS (ESIpos): 494 [M+H] ⁺
122		69%	Rt = 4.76 min; MS (ESIpos): 556 [M+H] ⁺
123		21%	Rt = 4.67 min; MS (ESIpos): 548 [M+H] ⁺
124		10%	Rt = 4.40 min; MS (ESIpos): 536 [M+H] ⁺
125		31%	Rt = 4.53 min; MS (ESIpos): 499 [M+H] ⁺

Bei-spiel	Struktur	Ausbeute	LC-MS
126		25%	Rt = 4.77 min; MS (ESIpos): 533 [M+H] ⁺
127		11%	Rt = 4.91 min; MS (ESIpos): 533 [M+H] ⁺
128		43%	Rt = 2,73 min; MS (ESIpos): 514 [M+H] ⁺
129		87%	Rt = 2,78 min; MS (ESIpos): 510 [M+H] ⁺
130		68%	Rt = 2,80 min; MS (ESIpos): 534 [M+H] ⁺

Bei-spiel	Struktur	Ausbeute	LC-MS
131		29%	Rt = 2,65 min; MS (ESIpos): 530 [M+H] ⁺

- 93 -

Allgemeine Vorschrift zur Sulfonylierung von 2-(3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl)essigsäurebenzylamid (Beispiel I):

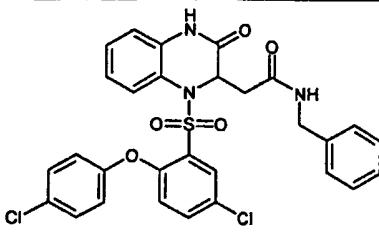
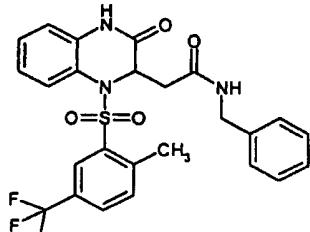
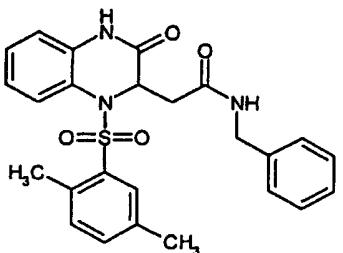
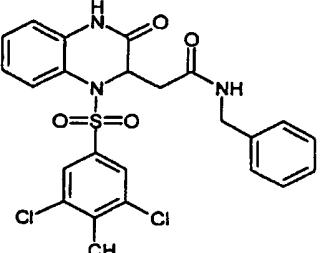


5

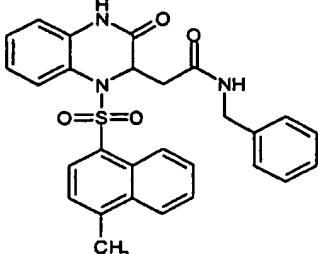
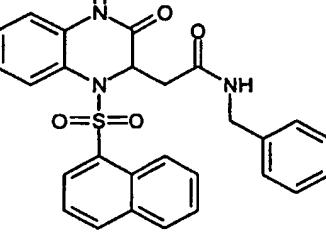
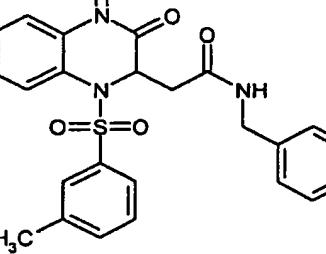
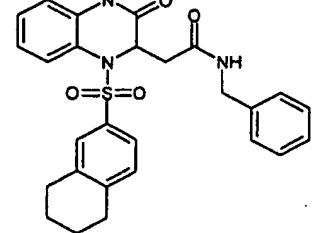
In einer Argon-Atmosphäre wird eine Lösung von 30.7 mg (0.10 mmol) 2-(3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl)essigsäurebenzylamid (Beispiel I) und 0.21 mmol des Sulfonsäurechlorids in 3 ml Pyridin über Nacht bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand über eine préparative RP-HPLC gereinigt (Kromasil 100 C18, 5 µm; 50 x 20 mm; Gradient: Acetonitril / Wasser 15:85 bis 90:10, Raumtemperatur).

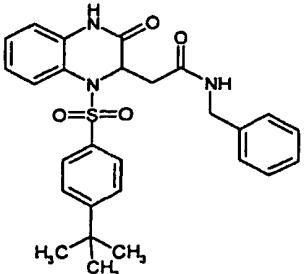
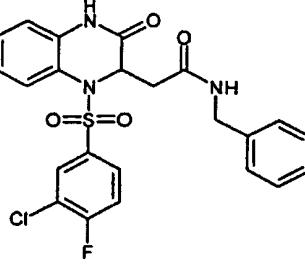
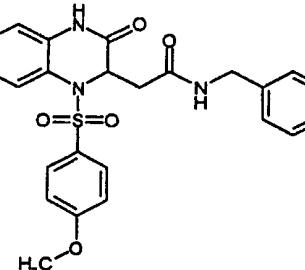
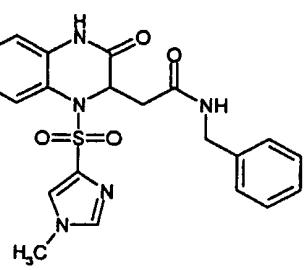
10 Entsprechend dieser Vorschrift werden die in Tabelle 4 aufgeführten Beispiele 132 – 159 erhalten:

Tabelle 4:

Bei-spiel	Struktur	Ausbeute	LC-MS	LC/MS-Methode
132		9%	Rt = 4.54 min ; MS (ESIpos): 597 [M+H] ⁺	A
133		3%	Rt = 4.14 min ; MS (ESIpos): 518 [M+H] ⁺	A
134		11%	Rt = 3.90 min ; MS (ESIpos): 464 [M+H] ⁺	A
135		2%	Rt = 4.15 min ; MS (ESIpos): 519 [M+H] ⁺	A

- 95 -

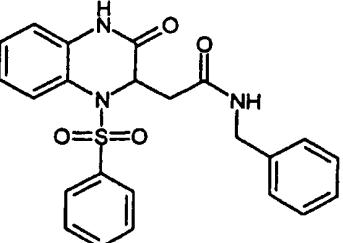
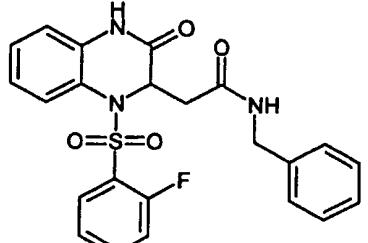
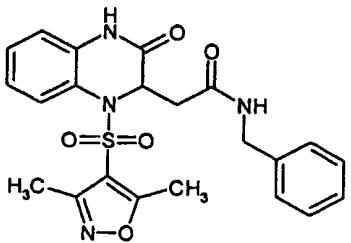
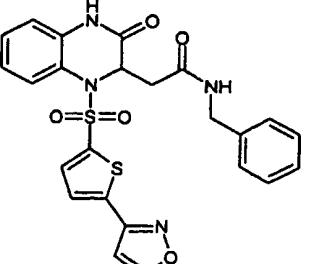
Bei-spiel	Struktur	Ausbeute	LC-MS	LC/MS-Methode
136		3%	Rt = 4.05 min ; MS (ESIpos): 500 [M+H] ⁺	A
137		23%	Rt = 3.91 min ; MS (ESIpos): 486 [M+H] ⁺	A
138		5%	Rt = 3.74 min ; MS (ESIpos): 450 [M+H] ⁺	A
139		2%	Rt = 4.11 min ; MS (ESIpos): 490 [M+H] ⁺	A

Bei-spiel	Struktur	Ausbeute	LC-MS	LC/MS-Methode
140		19%	Rt = 4.24 min ; MS (ESIpos): 492 [M+H] ⁺	A
141		14%	Rt = 3.96 min ; MS (ESIpos): 488 [M+H] ⁺	A
142		6%	Rt = 3.66 min ; MS (ESIpos): 466 [M+H] ⁺	A
143		9%	Rt = 3.02 min ; MS (ESIpos): 440 [M+H] ⁺	A

- 97 -

Bei-spiel	Struktur	Ausbeute	LC-MS	LC/MS-Methode
144		10%	Rt = 3.75 min ; MS (ESIpos): 450 [M+H] ⁺	A
145		14%	Rt = 3.62 min ; MS (ESIpos): 472 [M+H] ⁺	A
146		2%	Rt = 3.87 min ; MS (ESIpos): 476 [M+H] ⁺	A
147		14%	Rt = 3.87 min ; MS (ESIpos): 470 [M+H] ⁺	A

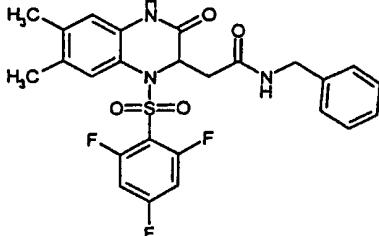
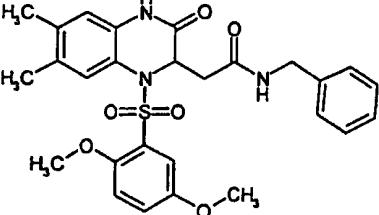
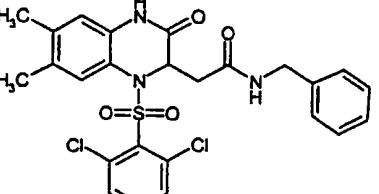
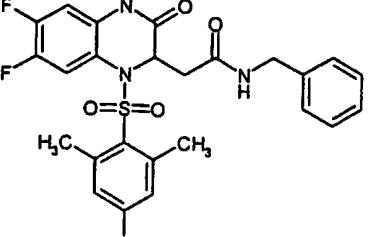
- 98 -

Bei-spiel	Struktur	Ausbeute	LC-MS	LC/MS-Methode
148		43%	Rt = 3.59 min ; MS (ESIpos): 436 [M+H] ⁺	A
149		4%	Rt = 3.60 min ; MS (ESIpos): 454 [M+H] ⁺	A
150		3%	Rt = 3.64 min ; MS (ESIpos): 455 [M+H] ⁺	A
151		27%	Rt = 3.77 min ; MS (ESIpos): 509 [M+H] ⁺	A

- 99 -

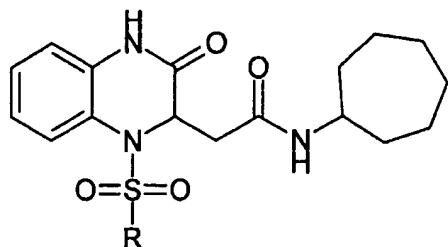
Bei-spiel	Struktur	Ausbeute	LC-MS	LC/MS-Methode
152		21%	Rt = 3.74 min ; MS (ESIpos): 450 [M+H] ⁺	A
153		31%	Rt = 3.57 min ; MS (ESIpos): 517 [M+H] ⁺	A
154		42%	Rt = 2.71 min ; MS (ESIpos): 506 [M+H] ⁺	B
155		17%	Rt = 4.4 min ; MS (ESIpos): 566 [M+H] ⁺	A

- 100 -

Bei-spiel	Struktur	Ausbeute	LC-MS	LC/MS-Methode
156		7%	Rt = 4.01 min ; MS (ESIpos): 518 [M+H] ⁺	A
157		56%	Rt = 3.9 min ; MS (ESIpos): 524 [M+H] ⁺	A
158		7%	Rt = 4.13 min ; MS (ESIpos): 532 [M+H] ⁺	A
159		5%	Rt = 4.38 min ; MS (ESIpos): 514 [M+H] ⁺	A

- 101 -

Allgemeine Vorschrift zur Sulfonylierung von *N*-Cycloheptyl-2-(oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny)essigsäureamid (Beispiel VIII):



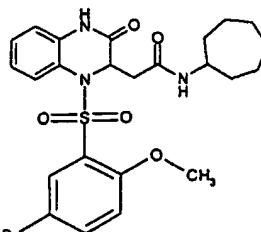
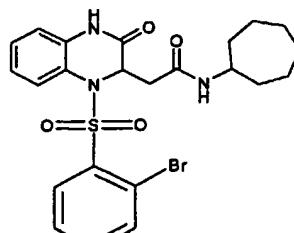
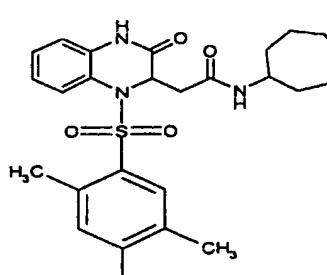
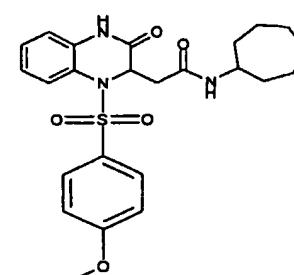
5

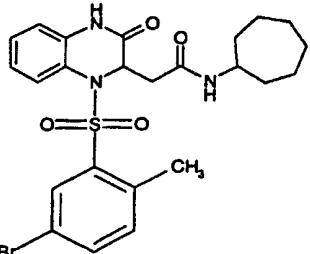
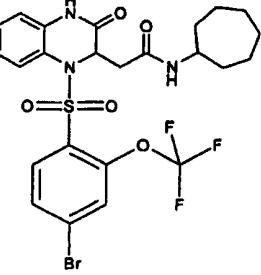
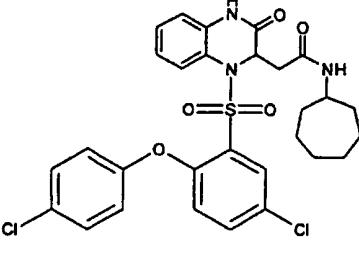
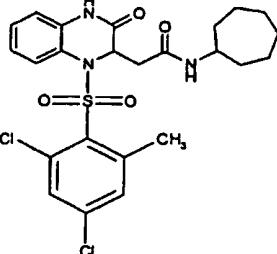
In einer Argon Atmosphäre wird eine Lösung von 100 mg (0.33 mmol) *N*-Cycloheptyl-2-(oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny)essigsäureamid und 0.4 mmol des Sulfonsäurechlorids in 59 µl Pyridin und 3 ml Acetonitril über Nacht bei 60°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wird über 10 eine präparative RP-HPLC gereinigt (Kromasil 100 C18, 5 µm; 50 x 20 mm; Gradient: Acetonitril / Wasser 15:85 bis 90:10, Raumtemperatur).

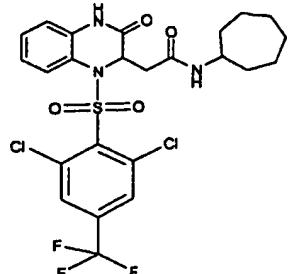
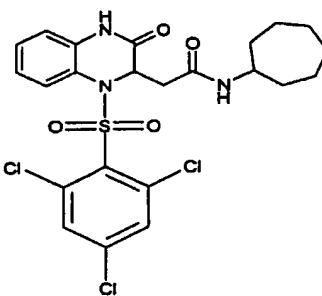
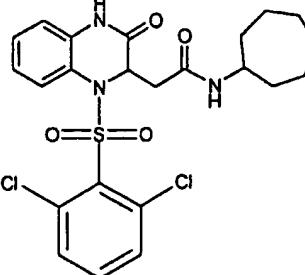
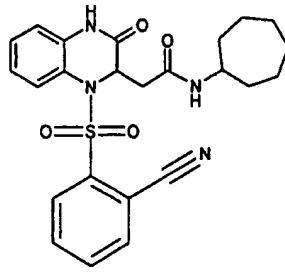
Entsprechend dieser Vorschrift werden die in Tabelle 5 aufgeführten Beispiele 160-180 erhalten:

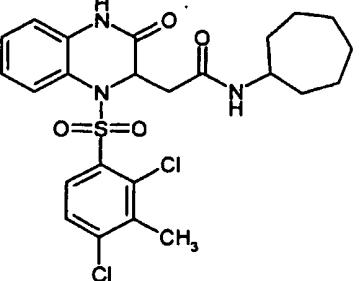
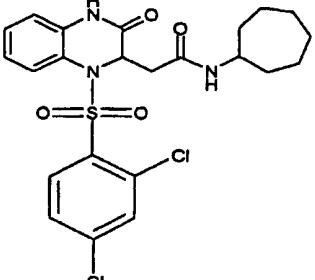
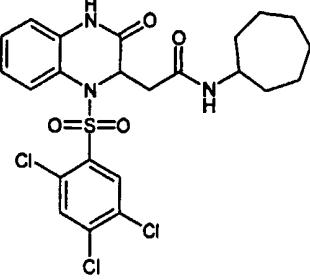
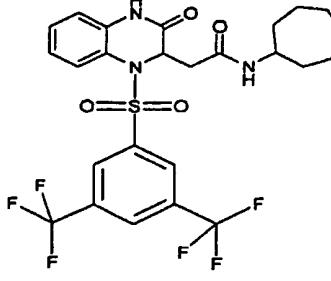
Tabelle 5

Bei-spiel	Struktur	Aus-beute	LC-MS	LC/MS-Methode
160		38%	Rt = 2.92 min ; MS (ESIpos): 512 [M+H] ⁺	B
161		47%	Rt = 2.56 min ; MS (ESIpos): 506 [M+H] ⁺	B
162		31%	Rt = 2.62 min ; MS (ESIpos): 506 [M+H] ⁺	B
163		59%	Rt = 2.69 min ; MS (ESIpos): 470 [M+H] ⁺	B

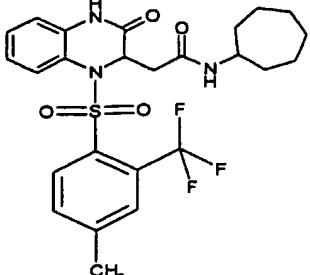
Bei-spiel	Struktur	Aus-beute	LC-MS	LC/MS-Methode
164		48%	Rt = 2.67 min ; MS (ESIpos): 550 [M+H] ⁺	B
165		24%	Rt = 2.60 min ; MS (ESIpos): 520 [M+H] ⁺	B
166		37%	Rt = 2.83 min ; MS (ESIpos): 504 [M+H] ⁺	B
167		50%	Rt = 2.53 min ; MS (ESIpos): 472 [M+H] ⁺	B

Bei-spiel	Struktur	Aus-beute	LC-MS	LC/MS-Methode
168		34%	Rt = 2.72 min ; MS (ESIpos): 534 [M+H] ⁺	B
169		6%	Rt = 2.79 min ; MS (ESIpos): 604 [M+H] ⁺	B
170		12%	Rt = 4,9 min ; MS (ESIpos): 603 [M+H] ⁺	A
171		9%	Rt = 4,5 min ; MS (ESIpos): 525 [M+H] ⁺	A

Bei-spiel	Struktur	Aus-beute	LC-MS	LC/MS-Methode
172		14%	Rt = 4,6 min ; MS (ESIpos): 579 [M+H] ⁺	A
173		17%	Rt = 4,5 min ; MS (ESIpos): 545 [M+H] ⁺	A
174		15%	Rt = 4,2 min ; MS (ESIpos): 511 [M+H] ⁺	A
175		9%	Rt = 3,8 min ; MS (ESIpos): 467 [M+H] ⁺	A

Bei-spiel	Struktur	Aus-beute	LC-MS	LC/MS-Methode
176		12%	Rt = 4,5 min ; MS (ESIpos): 524 [M+H] ⁺	A
177		6%	Rt = 4,3 min ; MS (ESIpos): 511 [M+H] ⁺	A
178		17%	Rt = 4,6 min ; MS (ESIpos): 545 [M+H] ⁺	A
179		13%	Rt = 4,7 min ; MS (ESIpos): 578 [M+H] ⁺	A

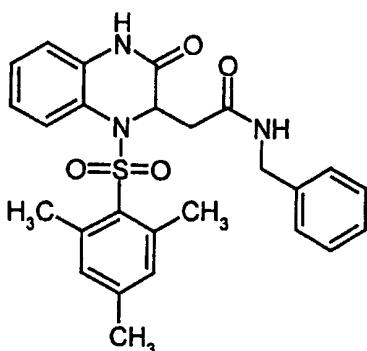
- 107 -

Bei-spiel	Struktur	Aus-beute	LC-MS	LC/MS-Methode
180		26%	Rt = 2,78 min ; MS (ESIpos): 524 [M+H] ⁺	B

- 108 -

Beispiel 181

2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl]essigsäurephenylmethylamid



5

1.02 g (3.44 mmol) 2-(3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl)essigsäurephenylmethylamid (Beispiel I) werden in etwa 10 ml Acetonitril suspendiert und mit 3.80 g (17.4 mmol) 2,4,6-Trimethylphenylsulfonsäurechlorid und 523 mg (3.78 mmol) 10 Kaliumcarbonat versetzt. Das Gemisch wird 3 Stunden unter Argonatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Man lässt anschließend den Ansatz abkühlen und gießt den Kolbeninhalt auf Wasser. Der resultierende braune Feststoff wird abgetrennt und mit Diethylether verrieben. Das beige Rohprodukt wird durch Chromatografie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Diethylether 1:1) weiter aufgereinigt. Man erhält so 15 770 mg (47%) der Zielverbindung als leicht gelblichen Feststoff.

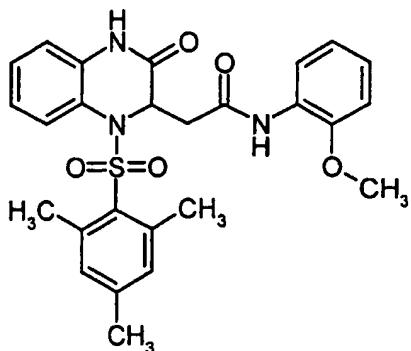
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.07-2.41 (m, 11H), 4.01-4.35 (ABX-System, AB-Teil, 2H), 4.81 (dd, 1H), 6.89-7.39 (m, 11H), 8.35 (t, 1H), 10.65 (s, 1H).
MS (DCI, NH₃): m/z = 495 [M+ NH₄]⁺, 478 [M+H]⁺

20

- 109 -

Beispiel 182

2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl]essigsäure-(2-methoxyphenyl)-amid



5

Diese Verbindung wird analog zur Vorschrift des Beispiels 86 erhalten aus 642 mg (2.06 mmol) 2-(3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl)essigsäure-(2-methoxyphenyl)-amid (Beispiel II) und 2.25 g (10.3 mmol) 2,4,6-Trimethylphenylsulfonsäurechlorid durch zweistündiges Erhitzen zum Rückfluss und Verrühren des zuerst erhaltenen braunroten Feststoffes mit Aceton.

Ausbeute: 804 mg (79%) eines farblosen Feststoffs

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.25 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.56 (d, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.82 (t, 1H), 6.70-7.38 (m, 9H), 7.91 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.67 (s, 1H).

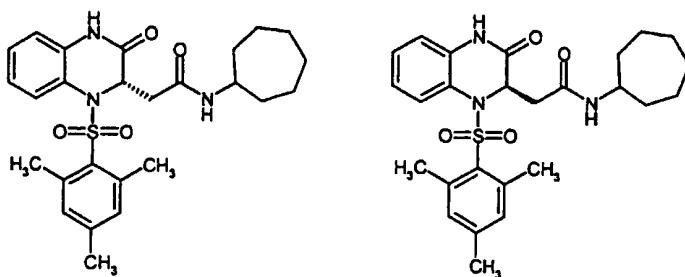
15 MS (DCI, NH₃): m/z = 511 [M+ NH₄]⁺, 494 [M+H]⁺

- 110 -

Beispiel 183 und Beispiel 184

2S-2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinoxalinyl]essigsäurecycloheptyl-amid und 2R-2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinoxalinyl]essigsäurecycloheptyl-amid

5



4 g 2RS-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinoxalinyl]essigsäurecycloheptyl-amid (Beispiel 1) werden mittels einer chiralen HPLC in die Enantiomeren getrennt.

10

Methodenbeschreibung:

Probenvorbereitung: 4 g gelöst in 750 ml Essigsäureethylester
 15 Probenaufgabe: alle 36 min 400 mg
 Fluss: 40 ml/min
 Wellenlänge: 254 nM
 Lösungsmittel: Essigsäureethylester
 Packungsmaterial: 6784 (600*30); LNW 2951; N-MA-L-leu-2,4-dimethylpentyl-
 20 amid

20

Man erhält:

S-2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinoxalinyl]essigsäurecycloheptyl-amid: 1.95g ($R_t = 20.292$ min).

25 Spezifischer Drehwert $[\alpha]^{20}_D = -88.6^\circ$ ($c = 0.485$; MeOH).

- 111 -

und R-2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinoxaliny]essigsäure-cycloheptyl-amid: 1.75g ($R_t = 32,925$ min).

Spezifischer Drehwert $[\alpha]^{20}_D = + 95.8^\circ$ ($c = 0.514$; MeOH).

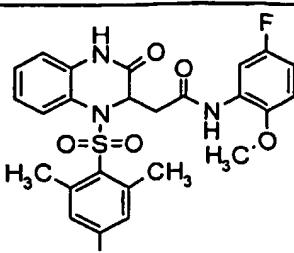
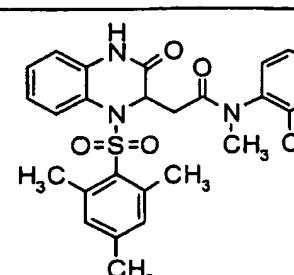
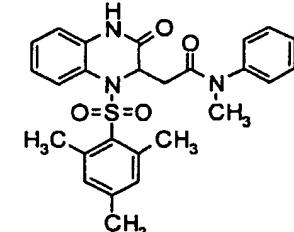
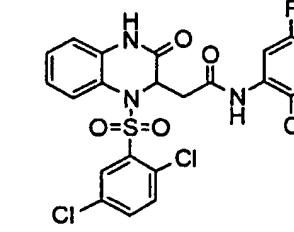
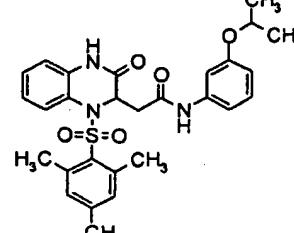
5 (Die in Verbindung mit dem spezifischen Drehwert angegebene Konzentration c ist als Substanzmenge (in g) pro 100 ml Lösung definiert. Schichtdicke: 100 mm).

Tabelle 6

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
185		570,85	51	MS(ESIpos): m/z = 570 (M+H) Rt = 2.84 min	B
186		570,85	42	MS(ESIpos): m/z = 570 (M+H) Rt = 2.89 min	B
187		554,40	66	MS(ESIpos): m/z = 554 (M+H) Rt = 2.78 min	B
188		554,40	16	MS(ESIpos): m/z = 554 (M+H) Rt = 2.83 min	B
189		550,44	37	MS(ESIpos): m/z = 550 (M+H) Rt = 2.91 min	B

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
190		566,89	44	MS(ESIpos): m/z = 566 (M+H) Rt = 3.02 min	B
191		566,89	12	MS(ESIpos): m/z = 566 (M+H) Rt = 3.07 min	B
192		566,43	60	MS(DCI): m/z = 583 (M+NH4)	
193		495,57	42	MS(ESIpos): m/z = 496 (M+H) Rt = 2.71 min	B
194		513,56	44	MS(ESIpos): m/z = 514 (M+H) Rt = 2.72 min	B

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
195		507,61	38	MS(ESIpos): m/z = 508 (M+H) Rt = 2.63 min	B
196		499,59	31	MS(ESIpos): m/z = 500 (M+H) Rt = 4.30 min	A
197		507,61	18	MS(ESIpos): m/z = 508 (M+H) Rt = 4.47 min	A
198		536,41	13	MS(ESIpos): m/z = 536 (M+H) Rt = 4.52 min	A
199		512,03	29	MS(ESIpos): m/z = 512 (M+H) Rt = 2.84 min	B

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
200		511,57	34	MS(ESIpos): m/z = 512 (M+H) Rt = 2.75 min	B
201		491,61	26	MS(ESIpos): m/z = 492 (M+H) Rt = 2.72 min	B
202		512,03	27	MS(ESIpos): m/z = 512 (M+H) Rt = 2.77 min	B
203		522,38	20	MS(ESIpos): m/z = 522 (M+H) Rt = 4.34 min	A
204		521,63	20	MS(ESIpos): m/z = 522 (M+H) Rt = 2.85 min	B

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
205		505,64	24	MS(ESIpos): m/z = 506 (M+H) Rt = 4.59 min	A
206		556,48	25	MS(ESIpos): m/z = 556 (M+H) Rt = 2.82 min	B
207		569,68	6	MS(ESIpos): m/z = 570 (M+H) Rt = 2.91 min	B
208		574,82	31	MS(DCI): m/z = 593 (M+NH4)	
209		576,50	4	MS(ESIpos): m/z = 576 (M+H) Rt = 2.86 min	B

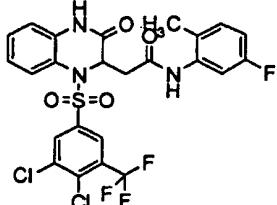
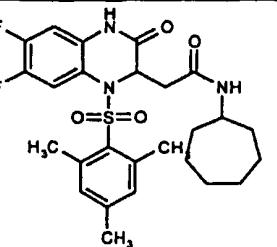
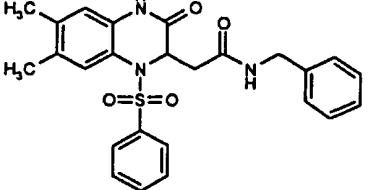
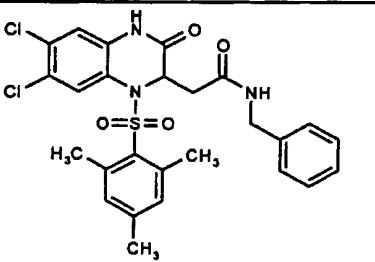
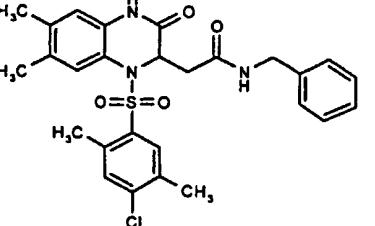
Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
210		506,56	68	MS(ESIpos): m/z = 507 (M+H) Rt = 4.43 min	A
211		515,99	2	MS(ESIpos): m/z = 516 (M+H) Rt = 4.54 min	A
212		536,41	7	MS(ESIpos): m/z = 536 (M+H) Rt = 4.43 min	A
213		561,58	28	MS(ESIpos): m/z = 562 (M+H) Rt = 4.70 min	A
214		545,58	53	MS(ESIpos): m/z = 546 (M+H) Rt = 4.63 min	A

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
215		545,58	12	MS(ESIpos): m/z = 546 (M+H) Rt = 4.66 min	A
216		532,45	22	MS(ESIneg): m/z = 530 (M-H) Rt = 4.71 min	A
217		498,00	45	MS(ESIpos): m/z = 498 (M+H)	
218		512,03	71	MS(ESIneg): m/z = 510 (M-H) Rt = 4.57 min	A
219		542,05	89	MS(ESIpos): m/z = 542 (M+H) Rt = 4.74 min	A

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
220		515,99	37	MS(ESIpos): m/z = 516 (M+H) Rt = 4.44 min	A
221		531,99	50	MS(ESIneg): m/z = 530 (M-H) Rt = 4.56 min	A
222		532,45	8	MS(ESIpos): m/z = 532 (M+H) Rt = 4.72 min	A
223		515,99	29	MS(ESIpos): m/z = 516 (M+H) Rt = 4.53 min	A
224		536,41	22	MS(ESIpos): m/z = 536 (M+H) Rt = 4.58 min	A

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
225		560,07	76	MS(ESIpos): m/z = 560 (M+H) Rt = 4.91 min	A
226		607,73	7	MS(ESIpos): m/z = 606 (M+H) Rt = 5.00 min	A
227		535,52	42	MS(ESIpos): m/z = 536 (M+H)	
228		571,93	36	MS(DCI): m/z = 589 (M+NH4)	
229		607,73	4	MS(ESIpos): m/z = 605 (M+H)	

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
230		501,96	66	MS(ESIpos): m/z = 502 (M+H)	
231		536,41	46	MS(ESIpos): m/z = 536 (M+H)	
232		535,52	28	MS(ESIpos): m/z = 536 (M+H)	
233		522,38	82	MS(ESIpos): m/z = 522 (M+H)	
234		501,96	36	MS(ESIpos): m/z = 502 (M+H)	

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
235		590,38	63	MS(ESIpos): m/z = 590 (M+H)	
236		519,61	42,85	LCMS: Rt = 2.87 min MS(ESIpos): m/z = 520 (M+H)	B
237		463,56	47,4	LCMS: Rt= 3.92 min MS(ESIpos): m/ z = 464 (M+H)	A
238		546,47	46,5	LCMS: Rt = 4.71 min MS(ESIpos): m/z = 448 (M+H)	A
239		526,05	34,9	LCMS: Rt = 4.58 min MS(ESIpos): m/z = 526 (M+H)	A

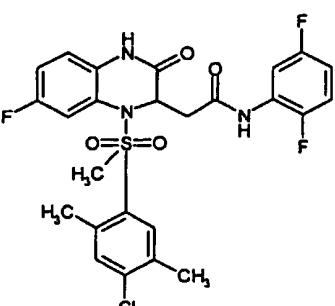
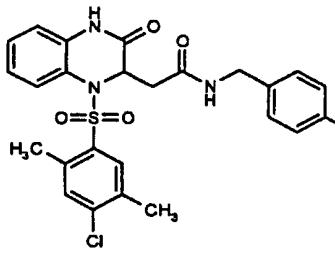
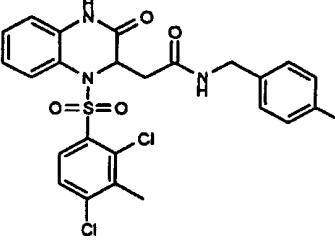
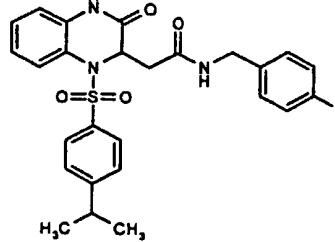
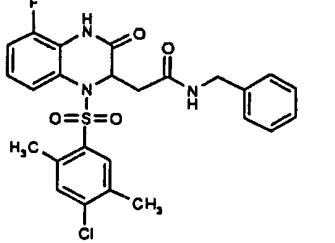
Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
240		501,62	88,1	LCMS: Rt = 4.61 min MS(ESIpos): m/z = 502 (M+H)	A
241		475,48	91	LCMS: Rt = 4.37 min MS(ESIpos): m/z = 476 (M+H)	A
242		555,59	73	LCMS: Rt = 4.59 min MS(ESIpos): m/z = 556 (M+H)	A
243		542,00	48	LCMS: Rt = 4.60 min MS(ESIpos): m/z = 542 (M+H)	A
244		560,45	27,1	LCMS: Rt = 5.07 min MS(ESIpos): m/z = 560 (M+H)	B

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
245		540,03	56	LCMS: Rt = 2.95 min MS(ESIpos): m/z = 540 (M+H)	B
246		547,66	43	LCMS: Rt = 3.01 min MS(ESIpos): m/z = 548 (M+H)	B
247		546,42	16,05	LCMS: Rt = 4.66 min MS(ESIpos): m/z = 546 (M+H)	A
248		459,54	65,2	LCMS: Rt = 4.00 min MS(ESIpos): m/z = 460 (M+H)	A
249		467,52	62	LCMS: Rt = 4.00 min MS(ESIpos): m/z = 468 (M+H)	A

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
250		515,65	85	LCMS: Rt = 4.70 min MS(ESIpos): m/z = 416 (M+H)	A
251		495,57	82	LCMS: Rt = 4.50 min MS(ESIpos): m/z = 496 (M+H)	A
252		523,63	54,4	LCMS: Rt = 4.60 min MS(ESIpos): m/z = 524 (M+H)	A
253		536,41	47,3	LCMS: Rt = 4.74 min MS(ESIpos): m/z = 537 (M+H)	A
254		537,94	20,5	LCMS: Rt = 4.71 min MS(ESIpos): m/z = 538 (M+H)	A

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
255		554,40	41,3	LCMS: Rt = 4.90 min MS(ESIpos): m/z = 554 (M+H)	A
256		554,40	60,5	LCMS: Rt = 4.70 min MS(ESIpos): m/z = 554 (M+H)	A
257		552,86	91,9	LCMS: Rt = 4.90 min MS(ESIpos): m/z = 554 (M+H)	A
258		597,32	59,9	LCMS: Rt = 5.0 min MS(ESIpos): m/z = 598 (M+H)	A
259		550,44	53	LCMS: Rt = 4.75 min MS(ESIpos): m/z = 550 (M+H)	A

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS- Methode
260		536,41	60,34	LCMS: Rt = 4.80 min MS(ESIpos): m/z = 538 (M+H)	A
261		550,44	41,5	LCMS: Rt = 4.80 min MS(ESIpos): m/z = 550 (M+H)	A
262		533,98	45,4	LCMS: Rt = 4.60 min MS(ESIpos): m/z = 534 (M+H)	A
263		537,94	28	LCMS: Rt = 4.70 min MS(ESIpos): m/z = 538 (M+H)	A
264		537,94	50,6	LCMS: Rt = 4.54 min MS(ESIpos): m/z = 538,2 (M+H)	A

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
265		552,98	26	LCMS: Rt = 4.60 min MS(ESIpos): m/z = 538 (M+H)	A
266		515,99	53	LCMS: Rt = 5.34 min MS(ESIpos): m/z = 538 (M+H)	A
267		536,41	15	LCMS: Rt = 4.28 min MS(ESIpos): m/z = 536 (M+H)	A
268		495,57	56,1	LCMS: Rt = 5.04 min MS(ESIpos): m/z = 496 (M+H)	A
269		515,99	79,8	LCMS: Rt = 2.75 min MS(ESIpos): m/z = 516 (M+H)	B

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
270		533,98	76	LCMS: Rt = 2.76 min MS(ESIpos): m/z = 534 (M+H)	B
271		530,02	74,4	LCMS: Rt = 2.89 min MS(ESIpos): m/z = 530 (M+H)	B
272		516,98	73	LCMS: Rt = 2.19 min MS(ESIpos): m/z = 517 (M+H)	B
273		550,44	73,1	LCMS: Rt = 2.92 min MS(ESIpos): m/z = 550 (M+H)	B
274		515,99	100	LCMS: Rt = 2.76 min MS(ESIpos): m/z = 516 (M+H)	B

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
275		533,98	77,3	LCMS: Rt = 2.78 min MS(ESIpos): m/z = 534 (M+H)	B
276		530,02	78,3	LCMS: Rt = 2.90 min MS(ESIpos): m/z = 530 (M+H)	B
277		530,02	72,1	LCMS: Rt = 2.78 min MS(ESIpos): m/z = 530 (M+H)	B
278		516,98	67	LCMS: Rt = 2.00 min MS(ESIpos): m/z = 517 (M+H)	B
279		516,98	71	LCMS: Rt = 1.95 min MS(ESIpos): m/z = 517 (M+H)	B

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
280		550,44	77,2	LCMS: Rt = 2.76 min MS(ESIpos): m/z = 550 (M+H)	B
281		550,44	69,4	LCMS: Rt = 2.79 min MS(ESIpos): m/z = 550 (M+H)	B
282		550,44	71,5	LCMS: Rt = 4.58 min MS(ESIpos): m/z = 550 (M+H)	A
283		551,97	73,1	LCMS: Rt = 4.46 min MS(ESIpos): m/z = 551 (M+H)	A
284		568,43	64,2	LCMS: Rt = 4.63 min MS(ESIpos): m/z = 568 (M+H)	A

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
285		584,88	80,04	LCMS: Rt = 4.84 min MS(ESIpos): m/z = 586 (M+H)	A
286		599,99	73,16	LCMS: Rt = 4.76 min MS(ESIpos): m/z = 600 (M+H)	A
287		566,89	70,81	LCMS: Rt = 4.74 min MS(ESIpos): m/z = 566 (M+H)	A
288		533,43	44,12	LCMS: Rt = 3.26 min MS(ESIpos): m/z = 533 (M+H)	A
289		498,00	93,8	MS(ESIpos): m/z = 498 (M+H) HPLC: Rt = 4.74 min	C

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
290		566,00	94	MS(ESIpos): m/z = 566 (M+H) HPLC: Rt = 4.98 min	C
291		566,00	96	MS(ESIpos): m/z = 566 (M+H) HPLC: Rt = 4.97 min	C
292		566,00	95	MS(ESIpos): m/z = 566 (M+H) HPLC: Rt = 4.98 min	C
293		526,05	94	MS(ESIpos): m/z = 526 (M+H) HPLC: Rt = 4.97 min	C
294		530,02	95	MS(ESIpos): m/z = 530 (M+H) HPLC: Rt = 4.85 min	C

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
295		533,98	94	MS(ESIpos): m/z = 534 (M+H) HPLC: Rt = 4.77 min	C
296		566,89	93	MS(ESIpos): m/z = 566 (M+H) HPLC: Rt = 5.12 min	C
297		542,01	90	MS(ESIpos): m/z = 542 (M+H) HPLC: Rt = 4.64 min	C
298		504,03	91	MS(ESIpos): m/z = 504 (M+H) HPLC: Rt = 4.66 min	C
299		554,09	93	MS(ESIpos): m/z = 554 (M+H) HPLC: Rt = 4.95 min	C

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
300		498,99	95	MS(ESIpos): m/z = 499 (M+H) HPLC: Rt = 4.09 min	C
301		498,99	92	MS(ESIpos): m/z = 499 (M+H) HPLC: Rt = 4.03 min	C
302		498,99	93	MS(ESIpos): m/z = 499 (M+H) HPLC: Rt = 4.09 min	C
303		513,02	94	MS(ESIpos): m/z = 513 (M+H) HPLC: Rt = 4.01 min	C
304		513,02	89	MS(ESIpos): m/z = 513 (M+H) HPLC: Rt = 4.05 min	C

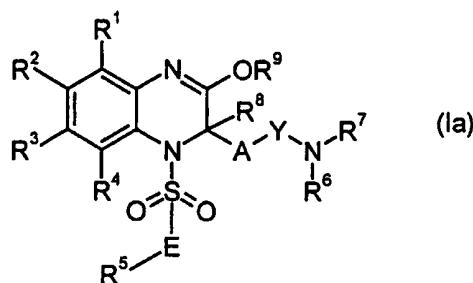
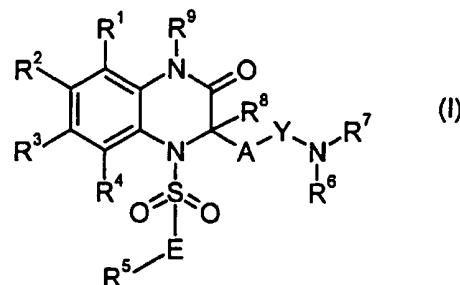
Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
305		513,02	87	MS(ESIpos): m/z = 513 (M+H) HPLC: Rt = 4.04 min	C
306		533,43	92	MS(ESIpos): m/z = 533 (M+H) HPLC: Rt = 4.52 min	C
307		560,03	94	MS(ESIpos): m/z = 560 (M+H) HPLC: Rt = 4.58 min	C
308		501,99	94	MS(ESIpos): m/z = 502 (M+H) HPLC: Rt = 4.68 min	C
309		517,01	97	MS(ESIpos): m/z = 517 (M+H) HPLC: Rt = 4.07 min	C

Bei-spiel	Struktur	MW [g/mol]	Aus-beute %	LC-MS/MS	LC/MS-Methode
310		558,10	48	MS(ESIpos): m/z = 558 (M+H) HPLC: Rt = 4.23 min	C

- 138 -

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und (Ia),



5

in welchen

A für (C₁-C₆)-Alkandiyl steht,

10 E für eine Bindung oder (C₁-C₆)-Alkandiyl steht,

Y für CO oder SO₂ steht,

15 R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl oder Carboxy stehen,

20

- 139 -

5 R⁵ für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht, wobei
gegebenenfalls Aryl und Heteroaryl gleich oder verschieden durch
Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Tri-
fluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-
Alkoxy, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkyl-
amino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-
Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl,
Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Propan-1,3-
diyl, Butan-1,4-diyl, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl oder 1,4-Dioxa-butan-
1,4-diyl substituiert sind,

10

15 wobei gegebenenfalls Phenoxy, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Hetero-
aryl gleich oder verschieden mit Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-
C₆)-Alkoxy oder Halogen substituiert sind,

20 R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 3- bis
12-gliedriges Carbocyclyl, 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl stehen,
oder

25

30 für gegebenenfalls mit Halogen oder einem Rest ausgewählt aus der
Gruppe (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,
3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl und 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl
substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkyl stehen,
wobei gegebenenfalls Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl und Carbocyclyl
gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe
Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano,
Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5- bis 7-gliedriges Hetero-
cyclyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, Mono- oder Di-

- 140 -

(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino-carbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl oder 1,4-Dioxa-butan-1,4-diyl substituiert sind,

5

oder

R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom einen über Stickstoff gebundenen, 4- bis 12-gliedrigen Heterocyclyl-Rest bilden, der gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino-carbonyl, Carbamoyl, Carboxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl und Phenyl substituiert ist,

10

15

20

25

30

wobei gegebenenfalls Alkyl, Cycloalkyl und Phenyl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₆)-Alkylthio substituiert sind, worin Phenyl seinerseits gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen oder Methyl substituiert ist,

R⁸ für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Fluor substituiertes (C₁-C₃)-Alkyl steht,

R⁹ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

- 141 -

mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl]-N-phenylacetamid.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

5

A für (C₁-C₆)-Alkandiyl steht,

E für eine Bindung oder (C₁-C₆)-Alkandiyl steht,

10

Y für CO steht,

R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl oder Carboxy stehen,

15

20

R⁵ für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht, wobei gegebenenfalls Aryl und Heteroaryl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Propan-1,3-diyli, Butan-1,4-diyli, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyli oder 1,4-Dioxa-butan-1,4-diyli substituiert sind,

25

- 142 -

worin gegebenenfalls Phenoxy, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits gleich oder verschieden mit Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Halogen substituiert sind,

5 R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl, 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl stehen,
oder

10 für gegebenenfalls mit Halogen oder einem Rest ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl und 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkyl stehen,

15 wobei gegebenenfalls Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl und Carbocyclyl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl oder 1,4-Dioxa-butan-1,4-diyl substituiert sind,

20 25 oder

R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom einen über Stickstoff gebundenen, 4- bis 12-gliedrigen Heterocyclyl-Rest bilden, der gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy,

- 143 -

5

Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl und Phenyl substituiert ist,

10

wobei gegebenenfalls Alkyl, Cycloalkyl und Phenyl ihrerseits gleich oder verschieden durch ein bis drei Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₆)-Alkylthio substituiert sind, worin Phenyl seinerseits gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen oder Methyl substituiert ist,

15

R⁸ für Wasserstoff steht,

R⁹ für Wasserstoff steht,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

20

mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl]-N-phenylacetamid.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

25

A für Methylen steht,

E für eine Bindung steht,

Y für CO steht,

30

- 144 -

R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Halogen stehen,

5 R⁵ für Phenyl steht, das gegebenenfalls gleich oder verschieden durch ein bis drei Reste ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Isopropyl, Halogen, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist,

10 R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl oder 5- bis 8-gliedriges Carbocyclyl stehen, wobei R⁶ und R⁷ nicht gleichzeitig Wasserstoff sind und wobei gegebenenfalls Carbocyclyl und Phenyl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methyl und Methoxy substituiert ist,

15 R⁸ für Wasserstoff steht,

R⁹ für Wasserstoff steht,

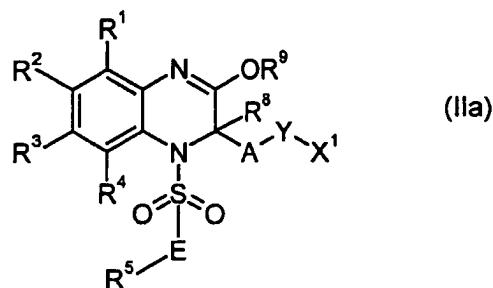
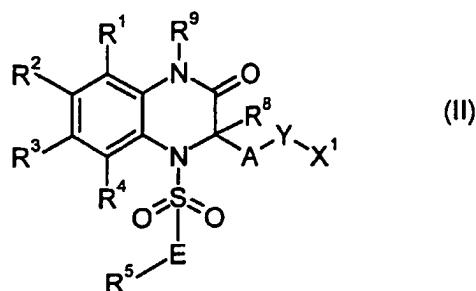
20 und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]-N-phenylacetamid.

25 4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II) oder (IIa),

- 145 -



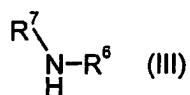
in welchen

A, E, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸ und R⁹ die in Anspruch 1 angegebene
5 Bedeutung aufweisen, und

X¹ für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, oder Hydroxy steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

10



in welcher

15 R⁶ und R⁷ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

oder deren Salzen,

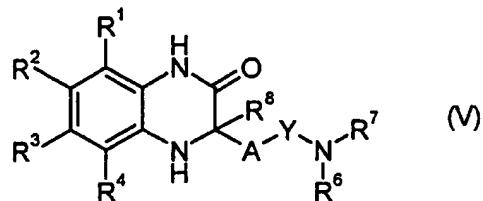
- 146 -

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls in Gegenwart von Kondensationsmitteln umsetzt,

oder

5

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (V),



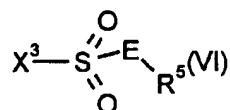
in welcher

10

A, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ und R⁸ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI),

15



in welcher

E und R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, und

20

X³ für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht,

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umsetzt.

25

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (V) nach Anspruch 4.

- 147 -

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach Anspruch 6 in Zusammenmischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.
5
8. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerzzuständen.
10
9. Arzneimittel nach Anspruch 7 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerzzuständen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/07416

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	A61K31/498	A61P29/00	C07D241/50	C07D241/38	C07D405/12
	C07D409/12	C07D401/12	C07D401/06	C07D403/12	C07D413/12
	C07D413/14	C07D513/04			

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	<p>DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002219771 order numbers: R473928, R373737, R412708 & "SALOR" 30 October 2001 (2001-10-30), ALDRICH CHEMICAL COMPANY, INC, MILWAUKEE, US</p> <p>-----</p> <p>DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002219772 order number: F0021-0008 & "Ambinter Exploratory Library" 21 January 2002 (2002-01-21), AMBINTER , F-75016 PARIS, FRANCE</p> <p>-----</p> <p>-/-</p>	1-3,7,9
P, X		1-3,7,9

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

7 November 2002

Date of mailing of the international search report

26/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/07416

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICES, COLUMBUS, OHIO, US; XP002219773 order number: AF-399/36428044 & "Compounds for Screening" 1 July 2001 (2001-07-01) , SPECS AND BIOSPECS B.V. , RIJSWIJK, NETHERLANDS ---	1-3, 7, 9
A	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ROMANENKO, V. D. ET AL: "Condensed and bound quinoxalines. IV. New pathway to arylamides of (1,2-dihydro-2-oxo-3-quinoxaly1) acetic acid" retrieved from STN Database accession no. 78:136227 XP002219774 cited in the application abstract & KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN. (1973), (2), 264-6 , ---	1-3, 7, 9
A	STEWART, J. M. ET AL.: "Bradykinin antagonists: present progress and future prospects" IMMUNOPHARMACOLOGY, vol. 43, no. 2-3, 1999, pages 155-161, XP002219770 the whole document ---	1-9
A	US 6 211 196 B1 (SCHOELKENS BERNWARD ET AL) 3 April 2001 (2001-04-03) claims ---	1-9
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KURASAWA, YOSHIHISA ET AL: "Substituent effects on the tautomer ratios between the enamine and methylene imine forms in side-chained quinoxalines" retrieved from STN Database accession no. 123:111376 XP002219775 Verbindungen aufgelistet im Feld IT abstract & JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY (1995), 32(2), 671-4 , ---	5 -/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/07416

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; TENNANT, G.: "Heterocyclic N-oxides. II. Nucleophilic reactions of 1,2-dihydro-2-oxoquinoxaline 4-oxide" retrieved from STN Database accession no. 61:18261 XP002219776 Verbindungen mit RN 36848-38-1, 90946-36-4 abstract & J. CHEM. SOC. (1964), (JUNE), 1986-92, ----	5
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACT SERVICES, COLUMBUS, OHIO, US; XP002219777 Order Numbers VIT003359, VIT015735, VIT12253, VIT008855, VIT018788, VIT017295, VIT014461, VIT006606, VIT001177 & "Vitas-M Screening collection" 22 March 2001 (2001-03-22) , VITAS-M, CENTER OF MOLECULAR MEDICINE , 1192829 MOSCOW, RUSSIA	5
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 698470, 702923, 756376, 759277, 761694, 763646 XP002219778 & CHEM. HETEROCYCL. COMPD (ENGL. TRANSL.), vol. 9, 1973, page 241 ----	5
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 35517, 33877 XP002219779 & JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 74, 1952, pages 5445-5448,	5
X	US 3 635 971 A (YELLIN TOBIAS O) 18 January 1972 (1972-01-18) claims; examples 1-8 ----	5
X	EP 0 509 398 A (HOECHST AG) 21 October 1992 (1992-10-21) claim 1 page 64; examples 5,6 -----	5

Continuation of I.2

Claim 5 comprises a large number of known compounds. Hence, the search initially yielded a very large number of documents detrimental to novelty. This number is so large that it becomes impossible to determine a subject matter in Claim 5 for which protection might justifiably be sought (PCT Article 6). For these reasons a meaningful search covering the full range of Claim 5 appears impossible. A few relevant documents were cited just by way of illustration.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07416

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 6211196	B1	03-04-2001		DE 19712960 A1 AU 5965298 A BR 9801132 A CA 2232499 A1 CN 1194978 A CZ 9800914 A3 EP 0867432 A2 HU 9800649 A2 JP 10279563 A NO 981383 A PL 325597 A1 TR 9800543 A2		01-10-1998 01-10-1998 21-03-2000 27-09-1998 07-10-1998 14-10-1998 30-09-1998 28-12-1998 20-10-1998 28-09-1998 28-09-1998 21-10-1998
US 3635971	A	18-01-1972	NONE			
EP 0509398	A	21-10-1992		DE 4142322 A1 AT 205837 T AU 654178 B2 AU 1485392 A CA 2065985 A1 CZ 9201136 A3 DE 59209965 D1 DK 509398 T3 EP 0509398 A1 ES 2164639 T3 HU 61004 A2 IE 921187 A1 IL 101583 A JP 2718595 B2 JP 5148243 A KR 245138 B1 MX 9201760 A1 NZ 242346 A PT 509398 T US 6369057 B1 ZA 9202722 A		01-07-1993 15-10-2001 27-10-1994 22-10-1992 16-10-1992 13-01-1993 17-10-2002 14-01-2002 21-10-1992 01-03-2002 30-11-1992 21-10-1992 16-07-2000 25-02-1998 15-06-1993 02-03-2000 01-10-1992 22-12-1994 28-02-2002 09-04-2002 25-11-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07416

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
IPK 7	A61K31/498	A61P29/00	C07D241/50	C07D241/38	C07D405/12
	C07D409/12	C07D401/12	C07D401/06	C07D403/12	C07D413/12
	C07D413/14	C07D513/04			

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002219771 order numbers: R473928, R373737, R412708 & "SALOR" 30. Oktober 2001 (2001-10-30), ALDRICH CHEMICAL COMPANY, INC, MILWAUKEE, US ---	1-3, 7, 9
P, X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002219772 order number: F0021-0008 & "Ambinter Exploratory Library" 21. Januar 2002 (2002-01-21), AMBINTER , F-75016 PARIS, FRANCE --- -/-	1-3, 7, 9

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *'A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *'E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *'L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *'O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *'P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *'T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *'X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *'Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
7. November 2002	26/11/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlana 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Kollmannsberger, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07416

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICES, COLUMBUS, OHIO, US; XP002219773 order number: AF-399/36428044 & "Compounds for Screening" 1. Juli 2001 (2001-07-01), SPECS AND BIOSPECS B.V., RIJSWIJK, NETHERLANDS ---	1-3,7,9
A	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ROMANENKO, V. D. ET AL: "Condensed and bound quinoxalines. IV. New pathway to arylamides of (1,2-dihydro-2-oxo-3-quinoxaly1) acetic acid" retrieved from STN Database accession no. 78:136227 XP002219774 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung & KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN. (1973), (2), 264-6 , ---	1-3,7,9
A	STEWART, J. M. ET AL.: "Bradykinin antagonists: present progress and future prospects" IMMUNOPHARMACOLOGY, Bd. 43, Nr. 2-3, 1999, Seiten 155-161, XP002219770 das ganze Dokument ---	1-9
A	US 6 211 196 B1 (SCHOELKENS BERNWARD ET AL) 3. April 2001 (2001-04-03) Ansprüche ---	1-9
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KURASAWA, YOSHIHISA ET AL: "Substituent effects on the tautomer ratios between the enamine and methylene imine forms in side-chained quinoxalines" retrieved from STN Database accession no. 123:111376 XP002219775 Verbindungen aufgelistet im Feld IT Zusammenfassung & JOURNAL OF HETEROCLIC CHEMISTRY (1995), 32(2), 671-4 , ---	5
		-/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07416

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; TENNANT, G.: "Heterocyclic N-oxides. II. Nucleophilic reactions of 1,2-dihydro-2-oxoquinoline 4-oxide" retrieved from STN Database accession no. 61:18261 XP002219776 Verbindungen mit RN 36848-38-1, 90946-36-4 Zusammenfassung & J. CHEM. SOC. (1964), (JUNE), 1986-92,</p> <p>---</p>	5
X	<p>DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACT SERVICES, COLUMBUS, OHIO, US; XP002219777 Order Numbers VIT003359, VIT015735, VIT12253, VIT008855, VIT018788, VIT017295, VIT014461, VIT006606, VIT001177 & "Vitas-M Screening collection" 22. März 2001 (2001-03-22), VITAS-M, CENTER OF MOLECULAR MEDICINE , 1192829 MOSCOW, RUSSIA</p> <p>---</p>	5
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 698470, 702923, 756376, 759277, 761694, 763646 XP002219778 & CHEM. HETEROCYCL. COMPD (ENGL. TRANSL.), Bd. 9, 1973, Seite 241</p> <p>---</p>	5
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 35517, 33877 XP002219779 & JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 74, 1952, Seiten 5445-5448,</p> <p>---</p>	5
X	<p>US 3 635 971 A (YELLIN TOBIAS O) 18. Januar 1972 (1972-01-18) Ansprüche; Beispiele 1-8</p> <p>---</p>	5
X	<p>EP 0 509 398 A (HOECHST AG) 21. Oktober 1992 (1992-10-21) Anspruch 1 Seite 64; Beispiele 5,6</p> <p>---</p>	5

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
<p>Fortsetzung von Feld I.2</p> <p>Anspruch 5 umfasst eine grosse Anzahl bekannter Verbindungen. Daher ergab die Recherche in ihrer Anfangsphase eine sehr große Zahl neuheitsschädlicher Dokumente. Diese Zahl ist so groß, daß sich unmöglich feststellen lässt, für was in Anspruch 5 eventuell nach zu Recht Schutz begehrt werden könnte (Art. 6 PCT). Aus diesen Gründen erscheint eine sinnvolle Recherche über den gesamten Bereich des Anspruchs 5 unmöglich. Es wurden nur illustrativ einige relevante Dokumente zitiert.</p> <p>Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.</p>	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHTInternationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/07416**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07416

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 6211196	B1	03-04-2001	DE	19712960 A1		01-10-1998
			AU	5965298 A		01-10-1998
			BR	9801132 A		21-03-2000
			CA	2232499 A1		27-09-1998
			CN	1194978 A		07-10-1998
			CZ	9800914 A3		14-10-1998
			EP	0867432 A2		30-09-1998
			HU	9800649 A2		28-12-1998
			JP	10279563 A		20-10-1998
			NO	981383 A		28-09-1998
			PL	325597 A1		28-09-1998
			TR	9800543 A2		21-10-1998
US 3635971	A	18-01-1972	KEINE			
EP 0509398	A	21-10-1992	DE	4142322 A1		01-07-1993
			AT	205837 T		15-10-2001
			AU	654178 B2		27-10-1994
			AU	1485392 A		22-10-1992
			CA	2065985 A1		16-10-1992
			CZ	9201136 A3		13-01-1993
			DE	59209965 D1		17-10-2002
			DK	509398 T3		14-01-2002
			EP	0509398 A1		21-10-1992
			ES	2164639 T3		01-03-2002
			HU	61004 A2		30-11-1992
			IE	921187 A1		21-10-1992
			IL	101583 A		16-07-2000
			JP	2718595 B2		25-02-1998
			JP	5148243 A		15-06-1993
			KR	245138 B1		02-03-2000
			MX	9201760 A1		01-10-1992
			NZ	242346 A		22-12-1994
			PT	509398 T		28-02-2002
			US	6369057 B1		09-04-2002
			ZA	9202722 A		25-11-1992